

4-AMINOCARBONYLAMINO-SUBSTITUTIERTE IMIDAZOLVERBINDUNGEN MIT ANTIVIRALER WIRKUNG

Die Erfindung betrifft substituierte Imidazole und Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Verwendung als antivirale Mittel, insbesondere gegen Cytomegaloviren.

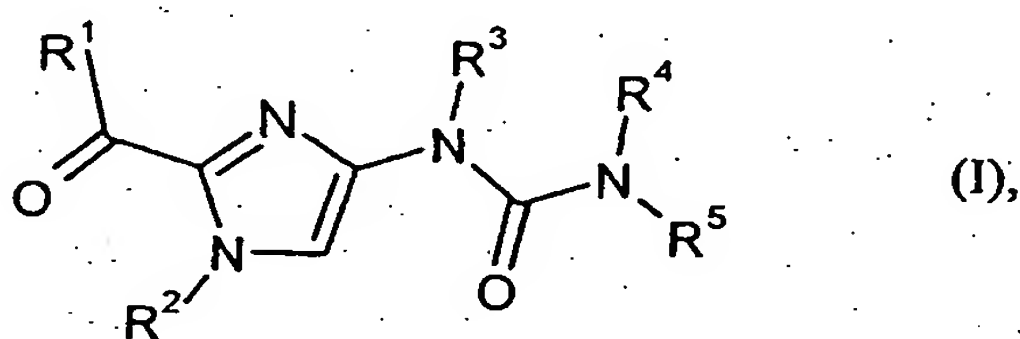
WO 99/23091 beschreibt aromatische heterocyclische Verbindungen als antiinflammatorische Mittel, die unter anderem auch zur Behandlung von viralen Infektionen geeignet sein können.

Auf dem Markt sind zwar strukturell andersartige antiviral wirkende Mittel vorhanden, aber die gegenwärtig verfügbaren Therapien mit Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet und Cidofovir sind mit schweren Nebenwirkungen verbunden, z. B. Nephrotoxizität, Neutropenie oder Thrombozytopenie. Zudem kann es regelmäßig zu einer Resistenzentwicklung kommen. Neue Mittel für eine wirksame Therapie sind daher wünschenswert.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue Verbindungen mit gleicher oder verbesserter antiviraler Wirkung zur Behandlung von viralen Infektionskrankheiten bei Menschen und Tieren zur Verfügung zu stellen.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen substituierten Imidazole antiviral hochwirksam sind.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel



in welcher

R^1 für $-OR^6$ oder $-NR^7R^8$ steht,

R^2 für C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkenyl steht,

wobei Alkyl und Alkenyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, C_6 - C_{10} -Aryl, Phenoxy und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

5 worin Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl, Phenoxy und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Hydroxy, Oxo, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Aminocarbonyl, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl und Phenyl,

R³ und R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl stehen,

R⁵ für Phenyl steht,

10 wobei Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, C₁-C₆-Alkyl und C₁-C₆-Alkoxy,

R⁶ für C₁-C₆-Alkyl steht,

15 wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Aminocarbonyl, C₁-C₆-Alkylcarbonyloxy, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonylamino, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₈-Cycloalkylamino, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl-carbonyl, C₆-C₁₀-Aryl und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

20 worin Cycloalkyl, Cycloalkylamino, Heterocyclyl, Heterocyclylcarbonyl, Aryl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Aminocarbonyl und C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

und

30 worin Alkylcarbonyloxy substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₃-C₈-Cycloalkylamino und 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl,

worin Heterocyclyl seinerseits substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₄-Alkyl und Oxo,

R⁷ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht,

5 und

R⁸ für C₁-C₆-Alkyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Aminocarbonyl, C₁-C₆-Alkylcarbonyloxy, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-
10 amino, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonylamino, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₈-Cycloalkylamino, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl-carbonyl, C₆-C₁₀-Aryl, C₆-C₁₀-Arylamino, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl und 5- bis 10-gliedriges Heteroarylamino,

15 worin Alkoxy und Alkylamino substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Hydroxy und C₁-C₆-Alkoxy,

und

worin Cycloalkyl, Cycloalkylamino, Heterocyclyl, Heterocyclylcarbonyl, Aryl, Arylamino, Heteroaryl und Heteroarylamino substituiert sein können mit 1 bis 3
20 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Hydroxy, Oxo, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Aminocarbonyl und C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,
25

und

worin Alkylcarbonyloxy substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₃-C₈-Cycloalkylamino und 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl,
30

worin Heterocyclyl seinerseits substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₄-Alkyl und Oxo,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

- 5 Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formeln (Ia), (Ib), (Ic) und (Id) sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiel(e) genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht
10 bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise
15 isolieren.

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind aber auch Salze, die für pharmazeutische
20 Anwendungen selbst nicht geeignet sind aber beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure,
25 Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von
30 Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin,

Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff „Prodrugs“ umfaßt Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylamino, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkoxycarbonyl, Alkoxycarbonylamino, Alkylaminocarbonyl und Alkylcarbonylamino stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 6 („C₁-C₆-Alkyl“), vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert.-Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, N,N-Dimethylamino, N,N-Diethylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Methyl-N-n-propylamino, N-Isopropyl-N-n-propylamino, N-t-Butyl-N-methylamino, N-Ethyl-N-n-pentylamino und N-n-Hexyl-N-methylamino. C₁-C₃-Alkylamino steht beispielsweise für einen Monoalkylaminorest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminorest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

Alkylcarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Acetyl und Propanoyl.

Alkylcarbonyloxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylcarbonyloxy, Ethylcarbonyloxy, n-Propylcarbonyloxy, Isopropylcarbonyloxy, tert.-Butylcarbonyloxy, n-Pentylcarbonyloxy und n-Hexylcarbonyloxy.

Alkoxy-carbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, n-Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl, tert.-Butoxy-carbonyl, n-Pentoxy-carbonyl und n-Hexoxy-carbonyl.

Alkoxy-carbonyl-amino steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy-carbonyl-amino, Ethoxy-carbonyl-amino, n-Propoxy-carbonyl-amino, Isopropoxy-carbonyl-amino, tert.-Butoxy-carbonyl-amino, n-Pentoxy-carbonyl-amino und n-Hexoxy-carbonyl-amino.

Alkylaminocar-bonyl steht für einen Alkylaminocar-bonylrest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylaminocar-bonyl, Ethylaminocar-bonyl, n-Propylaminocar-bonyl, Isopropylaminocar-bonyl, tert.-Butylaminocar-bonyl, n-Pentylaminocar-bonyl, n-Hexylaminocar-bonyl, *N,N*-Dimethylaminocar-bonyl, *N,N*-Diethylaminocar-bonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocar-bonyl, *N*-Methyl-*N*-n-propylaminocar-bonyl, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylaminocar-bonyl, *N*-tert.-Butyl-*N*-methylaminocar-bonyl, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylaminocar-bonyl und *N*-n-Hexyl-*N*-methylaminocar-bonyl. C_1 - C_3 -Alkylaminocar-bonyl steht beispielsweise für einen Monoalkylaminocar-bonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminocar-bonylrest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

Alkyl-carbonyl-amino steht beispielhaft und vorzugsweise für Methyl-carbonyl-amino, Ethyl-carbonyl-amino, n-Propyl-carbonyl-amino, Isopropyl-carbonyl-amino, tert.-Butyl-carbonyl-amino, n-Pentyl-carbonyl-amino und n-Hexyl-carbonyl-amino.

Aryl steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen, carbocyclischen Rest mit in der Regel 6 bis 14 Kohlenstoffatomen; beispielhaft und vorzugsweise für Phenyl, Naphthyl und Phenanthrenyl.

Aryl-amino steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen, carbocyclischen Rest mit in der Regel 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, der über eine Amino-Gruppe gebunden ist. Der zweite Substituent an der Aminogruppe steht für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Phenyl-amino, Phenylmethyl-amino, Naphthyl-amino und Phenanthrenyl-amino.

5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht im Rahmen der Erfindung im Allgemeinen für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringatomen und bis zu 5 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryle mit bis zu 4 Heteroatomen. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Heteroatom gebunden sein. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl und Isochinolinyl.

- 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl-amino steht im Rahmen der Erfindung im Allgemeinen für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringatomen und bis zu 5 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N, der über eine Amino-Gruppe gebunden ist. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryle mit bis zu 4 Heteroatomen. Der Heteroarylrest ist über ein Kohlenstoffatom an das Amin gebunden. Der zweite Substituent an der Aminogruppe steht für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Thienyl-amino, Furyl-amino, Pyrrolyl-amino, Thiazolyl-amino, Oxazolyl-amino, Pyrazolyl-amino, Imidazolyl-amino, Pyridyl-amino, Pyrimidyl-amino, Pyridazinyl-amino, Indolyl-amino, Indazolyl-amino, Benzofuranyl-amino, Benzothiophenyl-amino, Chinolinyl-amino und Isochinolinyl-amino.
- 10 Cycloalkyl steht für eine Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 8, bevorzugt 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

Cycloalkyl-amino steht für eine Cycloalkylaminogruppe mit in der Regel 3 bis 8, bevorzugt 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopropyl-amino, Cyclobutyl-amino, Cyclopentyl-amino, Cyclohexyl-amino und Cycloheptyl-amino.

- 5- bis 10-gliedriges Heterocycl-yl steht im Rahmen der Erfindung für einen mono- oder bicyclischen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Stickstoffatom des Heterocyclus verknüpft ist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Dihydrofuryl, Imidazolidinyl, Thiolanyl, Dioxolanyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Tetrahydropyranyl, Dihydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, 7-Oxabicyclo[2.2.1]heptanyl und 7-Oxabicyclo[2.2.1]hept-5-enyl.

- 5- bis 10-gliedriges Heterocycl-yl-carbonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen mono- oder bicyclischen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus, der über eine Carbonylgruppe gebunden ist, mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Stickstoffatom des Heterocyclus an die Carbonylgruppe verknüpft ist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl-carbonyl, Dihydrofuryl-carbonyl, Imidazolidinyl-carbonyl, Thiolanyl-carbonyl, Dioxolanyl-carbonyl, Pyrrolidinyl-carbonyl, Pyrrolinyl-carbonyl, Tetrahydropyranyl-carbonyl, Dihydropyranyl-carbonyl, Piperidinyl-carbonyl, Piperazinyl-carbonyl, Morpholinyl-carbonyl, Thiomorpholinyl-carbonyl, 7-Oxabicyclo[2.2.1]heptanyl-carbonyl und 7-Oxabicyclo[2.2.1]hept-5-enyl-carbonyl.

Ein 4- bis 8-gliedriger Heterocyclus mit mindestens einem Ringstickstoffatom steht im Rahmen der Erfindung für einen gesättigten oder partiell ungesättigten, monocyclischen Heterocyclus, der

- bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und über ein Ringstickstoffatom des Heterocyclus verknüpft ist. Bevorzugt ist ein 5- bis 7-gliedriger, gesättigter, monocyclischer N-Heterocyclus, der ein zweites Stickstoffatom oder ein Sauerstoffatom als weiteres Heteroatom enthalten kann. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt:
- 5 Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Oxazolidinyl, Thiazolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Hexahydroazepinyl, Hexahydro-1,4-diazepinyl, Octahydroazocinyl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod.

- Ein Symbol * an einem Kohlenstoffatom bedeutet, dass die Verbindung hinsichtlich der Konfiguration an diesem Kohlenstoffatom in enantiomerenreiner Form vorliegt, worunter im
- 10 Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess) von mehr als 90 % verstanden wird (> 90 %ee).

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

- R^1 für $-OR^6$ oder $-NR^7R^8$ steht,
- 15 R^2 für C_1-C_6 -Alkyl oder C_1-C_6 -Alkenyl steht,

wobei Alkyl und Alkenyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, C_1-C_6 -Alkoxy, C_3-C_8 -Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, C_6-C_{10} -Aryl, Phenoxy und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

- 20 worin Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl, Phenoxy und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Hydroxy, Oxo, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C_1-C_6 -Alkoxycarbonyl, Amino, C_1-C_6 -Alkylamino, Amino-
- 25 carbonyl, C_1-C_6 -Alkylaminocarbonyl und Phenyl,

R^3 und R^4 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1-C_6 -Alkyl stehen,

R^5 für Phenyl steht,

wobei Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₁-C₆-Alkyl und C₁-C₆-Alkoxy,

R⁶ für C₁-C₆-Alkyl steht,

5 wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Aminocarbonyl, C₁-C₆-Alkylcarbonyloxy, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonylamino, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl-
10 amino, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl-carbonyl, C₆-C₁₀-Aryl und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

15 worin Cycloalkyl, Cycloalkylamino, Heterocyclyl, Heterocyclylcarbonyl, Aryl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Aminocarbonyl und C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

und

20 worin Alkylcarbonyloxy substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₃-C₈-Cycloalkylamino und 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl,

25 worin Heterocyclyl seinerseits substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₄-Alkyl und Oxo,

R⁷ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht,

und

R⁸ für C₁-C₆-Alkyl steht,

30 wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen,

5 Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Aminocarbonyl, C₁-C₆-Alkylcarbonyloxy, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-amino, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonylamino, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₈-Cycloalkylamino, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl-carbonyl, C₆-C₁₀-Aryl und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

worin Alkoxy und Alkylamino substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Hydroxy und C₁-C₆-Alkoxy,

und

10 worin Cycloalkyl, Cycloalkylamino, Heterocyclyl, Heterocyclylcarbonyl, Aryl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Hydroxy, Oxo, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Aminocarbonyl und C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

15

und

20 worin Alkylcarbonyloxy substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₃-C₈-Cycloalkylamino und 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl,

20

worin Heterocyclyl seinerseits substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₄-Alkyl und Oxo,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

25 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I),

in welcher

R¹ für -OR⁶ oder -NR⁷R⁸ steht,

R² für C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₅-Alkenyl steht,

wobei Alkyl und Alkenyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₆-Cycloalkyl, Phenyl und Phenoxy,

worin Cycloalkyl, Phenyl und Phenoxy substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Aminocarbonyl, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl und Phenyl,

10 R³ und R⁴ für Wasserstoff stehen,

R⁵ für Phenyl steht,

wobei Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-Alkoxy,

15 R⁶ für C₁-C₅-Alkyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Aminocarbonyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyloxy, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonylamino, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₃-C₇-Cycloalkylamino, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclylcarbonyl, C₆-C₁₀-Aryl und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

worin Cycloalkyl, Cycloalkylamino, Heterocyclyl, Heterocyclylcarbonyl, Aryl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Hydroxy, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Aminocarbonyl und C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

und

30 worin Alkylcarbonyloxy substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe,

bestehend aus Hydroxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₃-C₇-Cycloalkylamino und 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl,

R⁷ für Wasserstoff steht,

und

5 R⁸ für C₁-C₅-Alkyl steht,

10 wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Aminocarbonyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyloxy, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonylamino, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₃-C₇-Cycloalkylamino, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl-carbonyl, C₆-C₁₀-Aryl und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

15 worin Alkoxy und Alkylamino substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Hydroxy und C₁-C₄-Alkoxy,

und

20 worin Cycloalkyl, Cycloalkylamino, Heterocyclyl, Heterocyclylcarbonyl, Aryl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, Trifluormethyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Aminocarbonyl und C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

und

25 worin Alkylcarbonyloxy substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₃-C₇-Cycloalkylamino und 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl,

30 worin Heterocyclyl seinerseits substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₄-Alkyl und Oxo,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I),

in welcher

R¹ für -OR⁶ oder -NR⁷R⁸ steht,

5 R² für Methyl, Ethyl, n-Butyl, Prop-2-en-1-yl oder 3-Methyl-but-2-en-1-yl steht,

wobei Methyl, Ethyl, n-Butyl und Propyl-2-en-1-yl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Chlor, Methoxy, Cyclopropyl, Phenyl und Phenoxy,

worin Phenyl substituiert sein kann mit einem Substituenten Trifluormethyl,

10 R³ und R⁴ für Wasserstoff stehen,

R⁵ für Phenyl steht,

wobei Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Fluor, Chlor, Trifluormethoxy und Methyl,

15 R⁶ für C₁-C₃-Alkyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy und Methylcarbonyloxy,

20 worin Methylcarbonyloxy substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Isobutylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Cyclopropylamino, Pyrrolidinyl und Morpholinyl,

R⁷ für Wasserstoff steht,

und

25 R⁸ für C₁-C₃-Alkyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, Ethoxy, Isobutylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Methylethylamino, Aminocarbonyl, Methylcarbonyloxy, Propylcarbonyloxy, Dimethylaminocarbonyl, Diethylaminocarbonyl, Ethoxycarbonylamino, Cyclopropylamino, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Phenyl, Thienyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyridyl und Benzimidazolyl,

worin Ethoxy und Methylethylamino substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxy und Methoxy,

und

worin Phenyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyridyl und Benzimidazolyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Methyl und Methoxy,

und

worin Methylcarbonyloxy und Propylcarbonyloxy substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxycarbonyl, Amino, Isobutylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Cyclopropylamino, Pyrrolidinyl und Morpholinyl,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^1 für $-NR^7R^8$ steht.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^1 für $-OR^6$ steht.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^3 und R^4 für Wasserstoff stehen.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^5 für Phenyl steht, wobei Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei

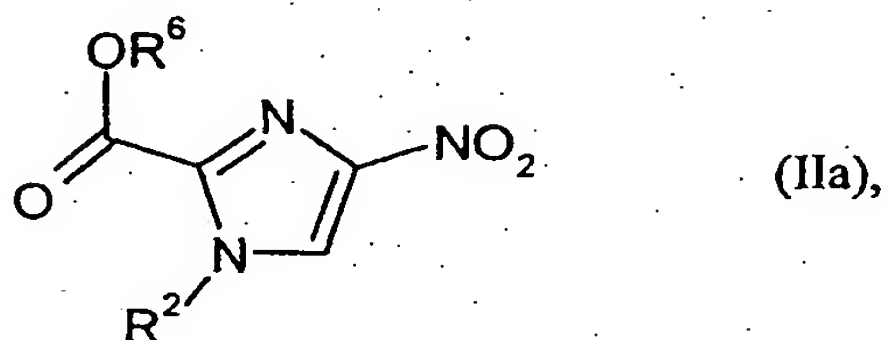
die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Fluor, Chlor, Trifluormethoxy und Methyl.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R⁷ für Wasserstoff steht.

- 5 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), wobei

nach Verfahren [A]

Verbindungen der Formel



- 10 in welcher

R⁶ die oben angegebene Bedeutung hat, und

R² die oben angegebene Bedeutung hat,

in der ersten Stufe mit einem Reduktionsmittel,

in der zweiten Stufe gegebenenfalls mit Verbindungen der Formel

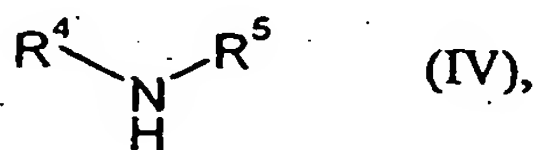
- 15 X^1-R^3 (III),

in welcher

R³ die oben angegebene Bedeutung hat, und

X¹ für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, steht

und in der dritten Stufe in Gegenwart eines Kohlensäurederivates mit Verbindungen der Formel

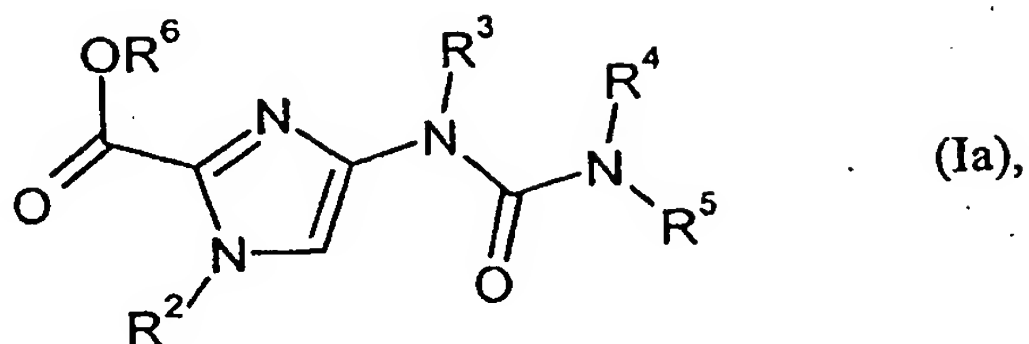


- 20

in welcher

R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben,

zu Verbindungen der Formel



in welcher

5 R^6 die gleiche Bedeutung wie in Formel (IIa) hat, und

R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden,

oder

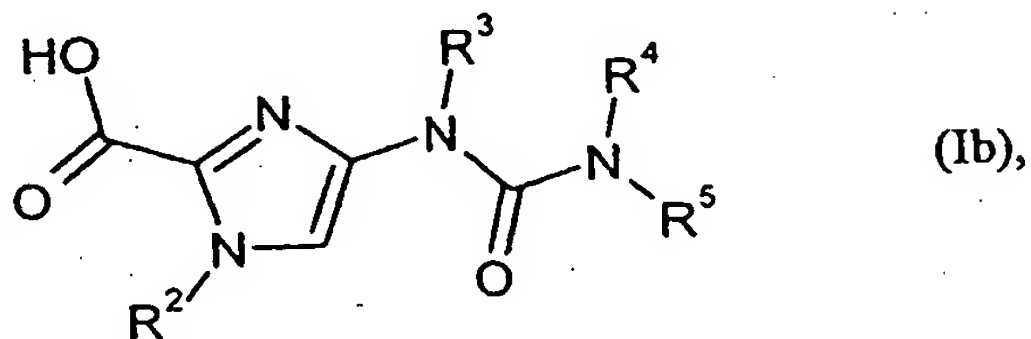
nach Verfahren [B]

10 Verbindungen der Formel (Ia),

in welcher

R^8 für Methyl oder Ethyl steht,

in Gegenwart von Basen zu Verbindungen der Formel



15 in welcher

R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden,

oder

nach Verfahren [C]

Verbindungen der Formel (Ib) mit Verbindungen der Formel



in welcher

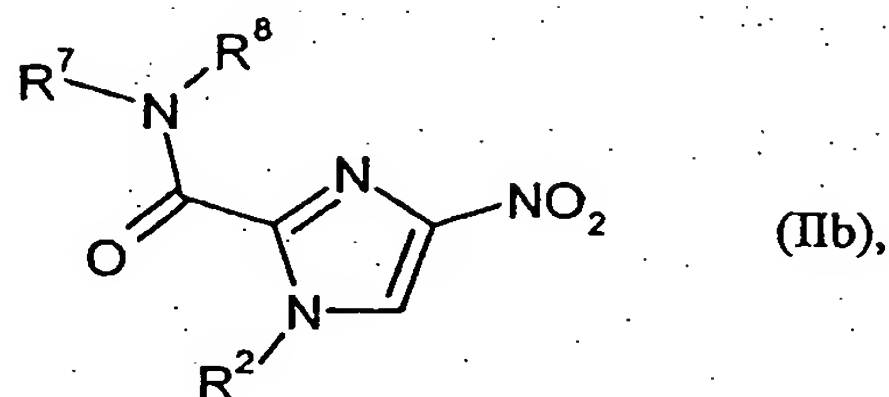
5 R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

in Gegenwart von Dehydratisierungsreagenzien zu Verbindungen der Formel (I) umgesetzt werden,

oder

nach Verfahren [D]

10 Verbindungen der Formel



in welcher

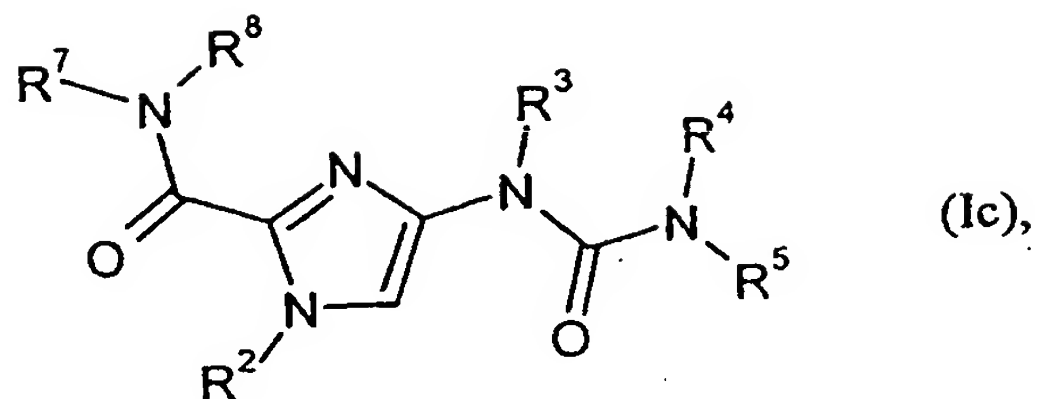
R^2 , R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

in der ersten Stufe mit einem Reduktionsmittel,

15 in der zweiten Stufe gegebenenfalls mit Verbindungen der Formel (III)

und in der dritten Stufe in Gegenwart eines Kohlensäurederivates mit Verbindungen der Formel (IV)

zu Verbindungen der Formel



in welcher

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden,

5 oder

nach Verfahren [E]

Verbindungen der Formel (IIa) oder (IIb)

in der ersten Stufe mit einem Reduktionsmittel,

in der zweiten Stufe gegebenenfalls mit Verbindungen der Formel (III)

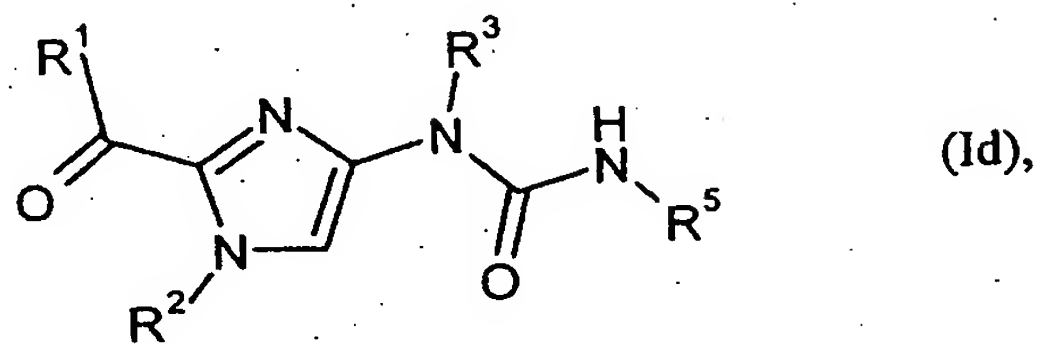
10 und in der dritten Stufe mit Verbindungen der Formel



in welcher

R^5 die oben angegebene Bedeutung hat,

zu Verbindungen der Formel



15

in welcher

R^1 , R^2 , R^3 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden.

Formel (I) umfasst die Verbindungen der Formeln (Ia), (Ib), (Ic) und (Id).

Formel (II) umfasst die Verbindungen der Formeln (IIa) und (IIb).

Die Verbindungen der Formel (III), (IV), (V) und (VIII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

5 Für Verfahren [A], [D] und [E] gilt:

1. Stufe:

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck bis 3 bar.

10 Reduktionsmittel sind beispielsweise Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff, Ameisensäure/Triethylamin/Palladium auf Aktivkohle, Zink, Zink/Salzsäure, Eisen, Eisen/Salzsäure, Eisen(II)sulfat/Salzsäure, Natriumsulfid, Natriumdisulfid Natriumdithionit, Ammoniumpolysulfid, Natriumborhydrid/Nickelchlorid, Zinndichlorid, Titantrichlorid oder Raney-Nickel und wässrige Hydrazin-Lösung, bevorzugt ist Raney-Nickel und wässrige Hydrazin-Lösung.

15 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril oder Pyridin, im Falle von wassermischbaren Lösungsmitteln auch Gemische derselben mit Wasser, als Lösungsmittel ist
20 bevorzugt Methanol, Ethanol, iso-Propanol oder im Falle von Raney-Nickel und wässrige Hydrazin-Lösung Tetrahydrofuran.

2. Stufe:

Die 2. Stufe wird bei der Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen, bei denen R³ für C₁-C₆-Alkyl steht, durchgeführt und entfällt bei der Herstellung von erfindungsgemäßen
25 Verbindungen, bei denen R³ für Wasserstoff steht.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -20°C bis 40°C bei Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Amide wie Natriumamid, Lithiumhexamethyldisilazid, Kaliumhexamethyldisilazid, Lithiumdiisopropylamid, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU oder Dii-

sopropylethylamin, bevorzugt Natriumamid, Lithiumhexamethyldisilazid, Kaliumhexamethyldisilazid oder Lithiumdiisopropylamid.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether,
5 Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Ethylbenzol, Xylol, Toluol, bevorzugt Tetrahydrofuran oder Toluol.

3. Stufe Verfahren [A] und [D]:

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 40°C bei Normaldruck.

10 Kohlensäurederivate sind beispielsweise N,N-Carbonyldiimidazol, Phosgen, Diphosgen, Triphosgen, Chlorameisensäurephenylester oder Chlorameisensäure-4-nitrophenylester, bevorzugt ist N,N-Carbonyldiimidazol.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder
15 Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, im Falle von wassermischbaren Lösungsmitteln auch Gemische derselben
20 mit Wasser, bevorzugt ist Dimethylsulfoxid.

3. Stufe Verfahren [E]:

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluß der Lösungsmittel bei Normaldruck.

25 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel
30 wie Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt sind Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Kalium-tert.-butylat, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Triethylamin.

Für Verfahren [B] gilt:

- 5 Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium-, Lithium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, bevorzugt Natriumhydroxid.

- 10 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie
15 Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, oder Gemische von Lösungsmitteln mit Wasser, als Lösungsmittel ist bevorzugt ein Gemisch aus Ethanol und Wasser.

Für Verfahren [C] gilt:

- 20 Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -70°C bis 40°C bei Normaldruck.

- Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich hierbei beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxy-carbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU),
25 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat
30

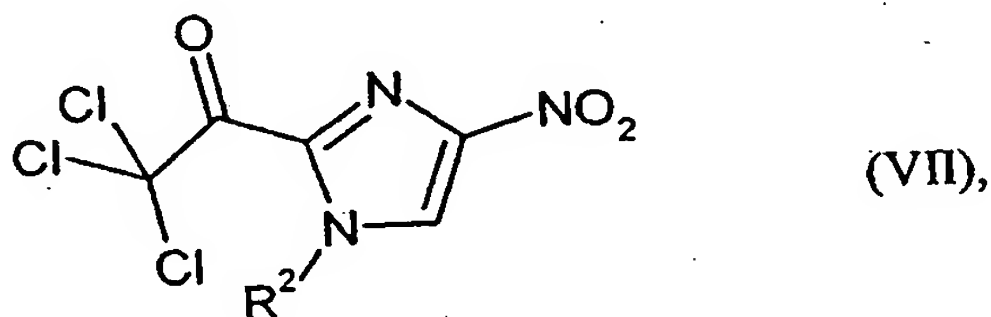
(HATU), oder 1-Hydroxybenztriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen, mit Basen.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin, oder DBU, DBN, Pyridin, bevorzugt ist Triethylamin.

Vorzugsweise wird die Kondensation mit Carbonyldiimidazol durchgeführt.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, im Falle von wassermischbaren Lösungsmitteln auch Gemische derselben mit Wasser, bevorzugt ist Dimethylformamid.

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



in welcher

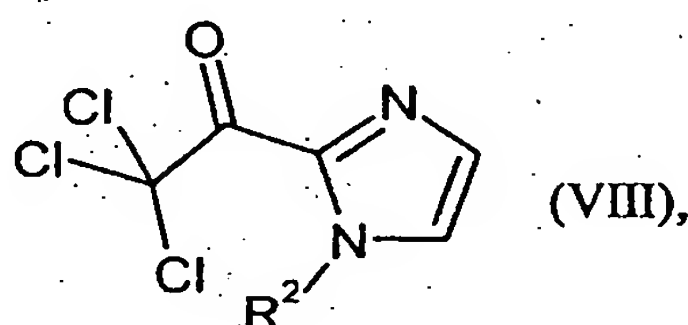
R^2 die oben angegebene Bedeutung hat, mit Verbindungen der Formel (V) umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 40°C bei Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Kalium-tert.-butylat, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt sind Diisopropylethylamin und Triethylamin.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether. Alkohole wie
5 Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt ist Ethanol und Tetrahydrofuran.

Die Verbindungen der Formel (VII) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbin-
10 dungen der Formel



in welcher

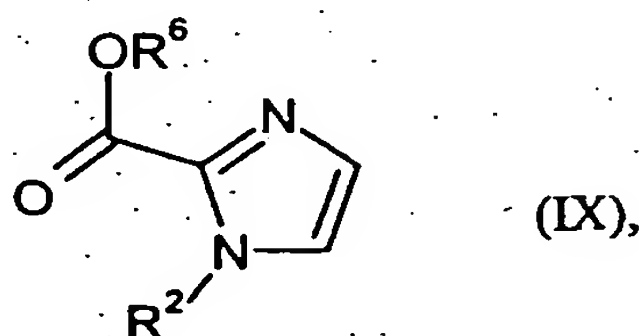
R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,

mit rauchender Salpetersäure, konzentrierter Salpetersäure, Nitriersäure oder anderen Mischungs-
15 verhältnissen von Schwefelsäure und Salpetersäure, gegebenenfalls in Acetanhydrid als Lösungs-
mittel, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -60°C bis 0°C bei Normaldruck, umgesetzt
werden.

Die Verbindungen der Formel (VIII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus
den entsprechenden Edukten synthetisieren.

20 In einem alternativen Verfahren können die Verbindungen der Formel (IIa), in welcher R^6 für
Methyl oder Ethyl steht, und R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,

hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



in welcher

R^6 für Methyl oder Ethyl steht, und

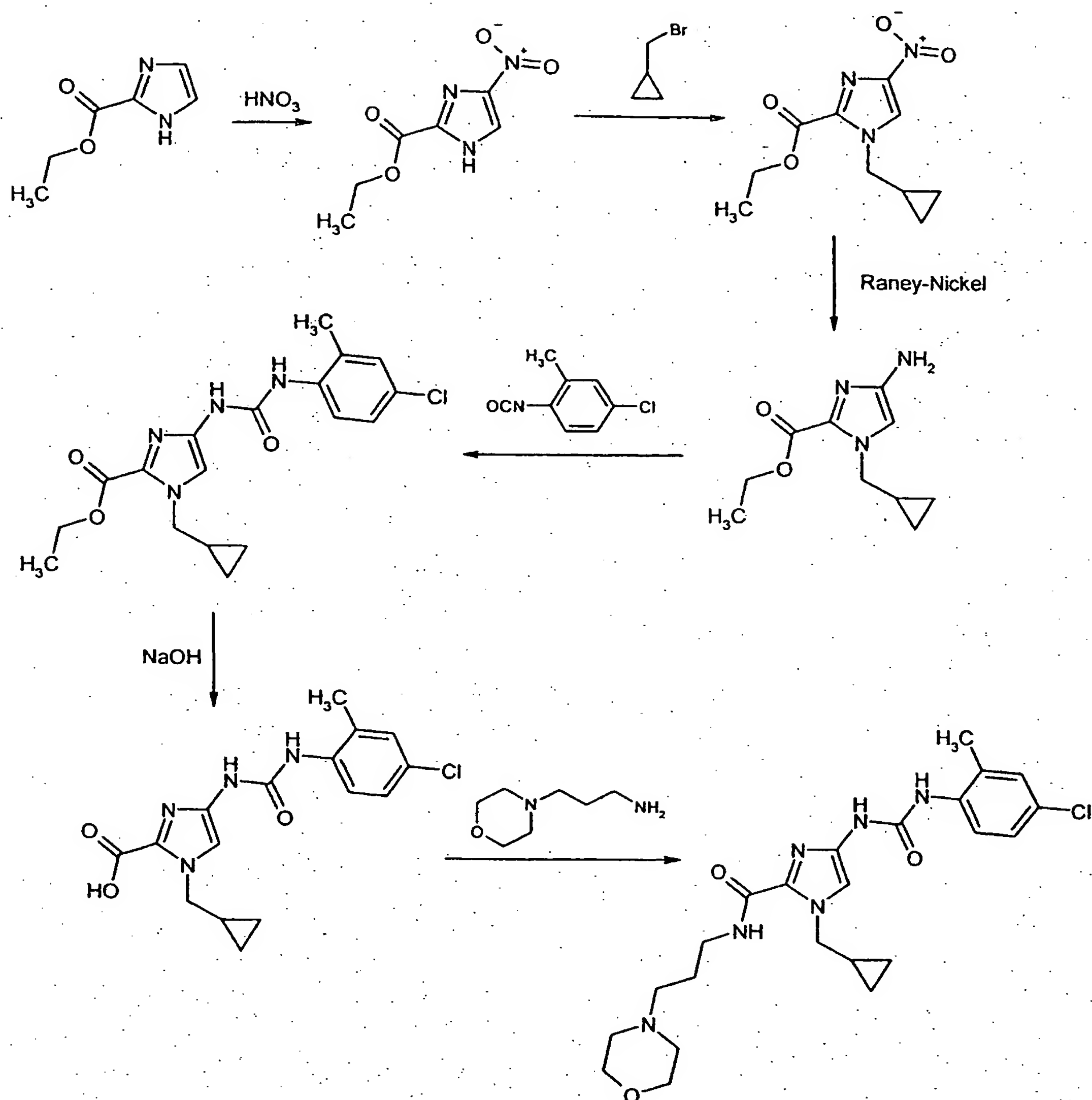
R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,

- 5 mit rauchender Salpetersäure, konzentrierter Salpetersäure, Nitriersäure oder anderen Mischungsverhältnissen von Schwefelsäure und Salpetersäure, gegebenenfalls in Acetanhydrid als Lösungsmittel, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 60°C bei Normaldruck, umgesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel (IX) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

- 10 Die Einführung des Substituenten R^2 durch dem Fachmann bekannte Alkylierungsmethoden kann je nach Substitutionsmuster des Imidazols an verschiedenen Stellen der Syntheseroute erfolgen.

Syntheschema:



- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, überraschendes Wirkspektrum. Sie zeigen eine antivirale Wirkung gegenüber Vertretern der Gruppe der Herpes viridae (Herpesviren), vor allem gegenüber Cytomegaloviren (CMV), insbesondere gegenüber dem humanen Cytomegalovirus (HCMV). Sie sind somit geeignet zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, vor allem von Infektionen mit Viren, insbesondere den vorstehend genannten Viren, und den dadurch hervorgerufenen Infektionskrankheiten. Unter einer Virusinfektion wird nachfolgend sowohl eine Infektion mit einem Virus als auch eine durch eine Infektion mit einem Virus hervorgerufene Krankheit verstanden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheiten, insbesondere Virusinfektionen, geeignet sind, verwendet werden.

Als Indikationsgebiete können beispielsweise genannt werden:

- 5 1) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei AIDS-Patienten (Retinitis, Pneumonitis, gastrointestinale Infektionen).
- 2) Behandlung und Prophylaxe von Cytomegalovirus-Infektionen bei Knochenmark- und Organtransplantationspatienten, die an einer HCMV-Pneumonitis, -Enzephalitis, sowie an gastrointestinalen und systemischen HCMV-Infektionen oft lebensbedrohlich erkranken.
- 10 3) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei Neugeborenen und Kleinkindern.
- 4) Behandlung einer akuten HCMV-Infektion bei Schwangeren.
- 5) Behandlung der HCMV-Infektion bei immunsupprimierten Patienten bei Krebs und Krebs-Therapie.
- 15 6) Behandlung von HCMV-positiven Krebspatienten mit dem Ziel, HCMV-vermittelte Tumorprogression zu verringern (vgl. J. Cinatl, et al., *FEMS Microbiology Reviews* 2004, 28, 59-77).

Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet, die zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Infektionen mit einem Vertreter der Gruppe der Herpes viridae, besonders einem Cytomegalovirus, insbesondere dem humanen Cytomegalovirus, geeignet sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein und bei Bedarf auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen, insbesondere antiviralen Wirkstoffen wie beispielsweise Gancyclovir oder Acyclovir, zur Behandlung und/oder Prävention von Virusinfektionen, insbesondere von HCMV-Infektionen, eingesetzt werden.

25 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, vorzugsweise von Virusinfektionen, insbesondere von Infektionen mit dem humanen Cytomegalovirus (HCMV) oder einem anderen Vertreter der Gruppe der Herpes viridae.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

- 5 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer antiviral wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindungen.

- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

- 15 Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

- Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/ oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.
- 20

- 25 Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

- 30 Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparati-

onen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme, Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 25 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. Beispiele**Verwendete Abkürzungen:**

Bsp.	Beispiel
CD ₃ CN	Deuteroacetonitril
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin (Hünig Base)
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie
EDCI x HCl	<i>N'</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid Hydrochlorid
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
ges.	gesättigt
H	Stunde
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
i. V.	im Vakuum
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lit.	Literatur(stelle)
Lsg.	Lösung
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
proz.	prozentig
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur

R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
Schmp.	Schmelzpunkt
TBTU	O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat
THF	Tetrahydrofuran
verd.	verdünnt
wässr.	wässrig

HPLC- und LC-MS-Methoden:

Methode 1 (LC-MS): Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 2 (LC-MS): Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208- 400 nm.

Methode 3 (LC-MS): Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 4 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 5 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient:

0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min. 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 6 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l, Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 0%B → 2.9 min 70%B → 3.1 min 90%B → 4.5 min 90%B; Ofen: 50 °C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 7 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50 mm x 4.6mm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 10%B → 3.0 min 95%B → 4.0 min 95%B; Ofen: 35°C; Fluss: 0.0 min 1.0 ml/min → 3.0 min 3.0 ml/min → 4.0 min 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 8 (LC-MS): Instrument: Micromass Quattro LCZ, mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

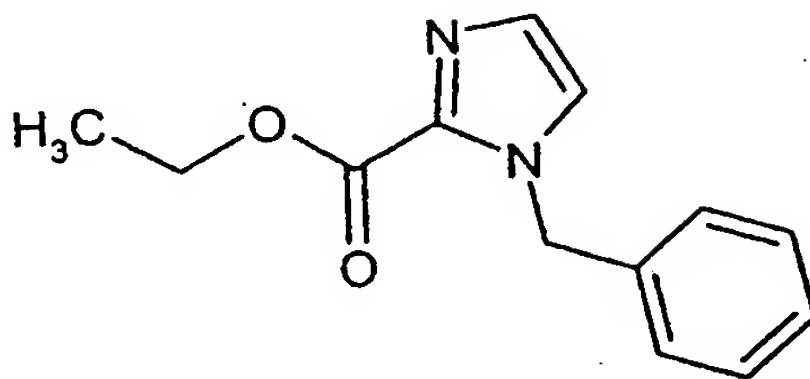
Methode 9 (präparative HPLC): Säule: Machery Nagel VP50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus, 5 µm, 21 mm x 50 mm; Eluent A: Wasser + 0.1 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril, Gradient: 0 min 10%B, 2 min 10%B, 6 min 90%B, 7 min 90%B, 7.1 min 10%B, 8 min 10%B; Fluss: 25 ml/min, UV-Detektion: 220 nm.

Methode 10 (präparative HPLC): Säule: Machery Nagel VP50/21 Nucleodur C18 Gravity, 5 µm, 21 mm x 50 mm; Eluent A: Wasser + 0.1 % Ammoniak, Eluent B: Acetonitril, Gradient: 0 min 10%B, 2 min 10%B, 6 min 90%B, 7 min 90%B, 7.1 min 10%B, 8 min 10%B; Fluss: 25 ml/min, UV-Detektion: 220 nm.

Methode 11 (analytische HPLC): Säule: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Wasser + 0.5% Perchlorsäure (70 %ig), Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 9 min 90%B, 9.2 min 2%B, 10 min 2%B; Fluss: 0.75 ml/min; Säulentemperatur: 30°C; Detektion: UV 210 nm.

AusgangsverbindungenBeispiel 1A

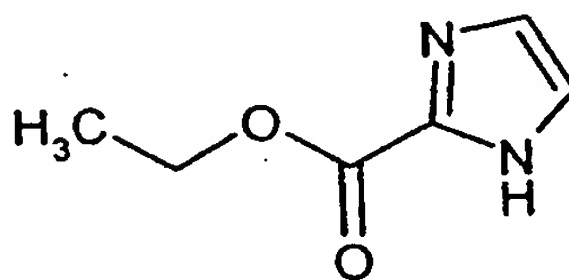
1-Benzyl-1H-imidazol-2-carbonsäureethylester



- 5 148 g (936 mmol) 1-Benzyl-1H-imidazol werden in 480 ml Acetonitril suspendiert und bei -20°C mit 120 ml (87.1 g; 860 mmol) Triethylamin versetzt. Innerhalb von 15 Minuten werden dann 211.2 ml (239 g; 2208 mmol) Chlorameisensäureethylester zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 10 Minuten bei -20°C gerührt. Nach Erwärmen auf 15 bis 20°C wird die Reaktionsmischung 18 h gerührt und dann im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit Wasser, gesättigter Natriumchloridlösung und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und nach Trocknen mit Magnesiumsulfat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird im Hochvakuum fraktioniert destilliert (Siedepunkt = 173 bis 181°C , Druck = 1.7 bis 1.2 mbar).
- 15 Ausbeute: 122.6 g (46 % d. Th.)
LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.71$ min.
MS (ESI⁺): $m/z = 231$ $[\text{M}+\text{H}]^+$
 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.6$ (s, 1H), 7.4 – 7.1 (m, 6H), 5.2 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 1.25 (tr, 3H) ppm.

20 Beispiel 2A

Imidazol-2-carbonsäureethylester



34.7 g (150.9 mmol) 1-Benzyl-1H-imidazol-2-carbonsäureethylester werden in 1005 ml Ethanol gelöst und mit 34 g Ammoniumformiat versetzt. Die Reaktionsmischung wird ca. 6 h zum

Rückfluss erhitzt. Dabei werden in kleinen Portionen insgesamt 8 g 10% Palladium auf Aktivkohle und 18 g Ammoniumformiat zugegeben. Nach Abkühlen wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Das dabei auskristallisierende Produkt wird in 80 ml Eiswasser verrührt und abgesaugt.

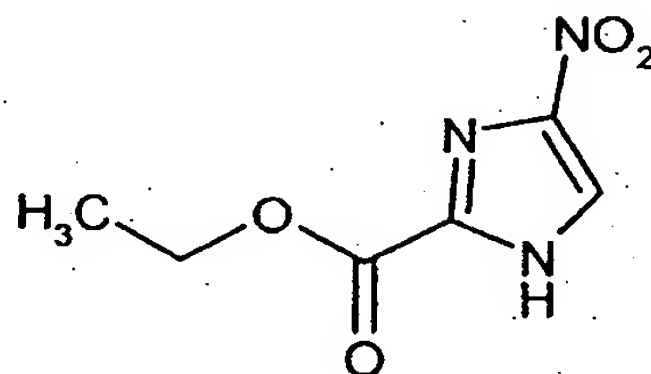
5 Ausbeute: 15.9 g (75 % d. Th.)

MS (ESI⁺): m/z = 141 [M+H]⁺

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆): δ = 13.3 (s breit, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.3 (q, 2H), 1.3 (tr, 3H) ppm.

Beispiel 3A

10 4-Nitro-1H-imidazol-2-carbonsäureethylester



16.08 g (114.7 mmol) Imidazol-2-carbonsäureethylester werden unter Eiskühlung in 71.7 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst. Dann werden 71.7 ml 100%ige rauchende Salpetersäure zugetropft. Die Reaktionslösung wird 3 h bei 50 bis 60°C gerührt und nach Abkühlen auf 800 ml
15 Eis/Wasser-Gemisch gegossen. Die ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und mit 1500 ml Eiswasser gewaschen.

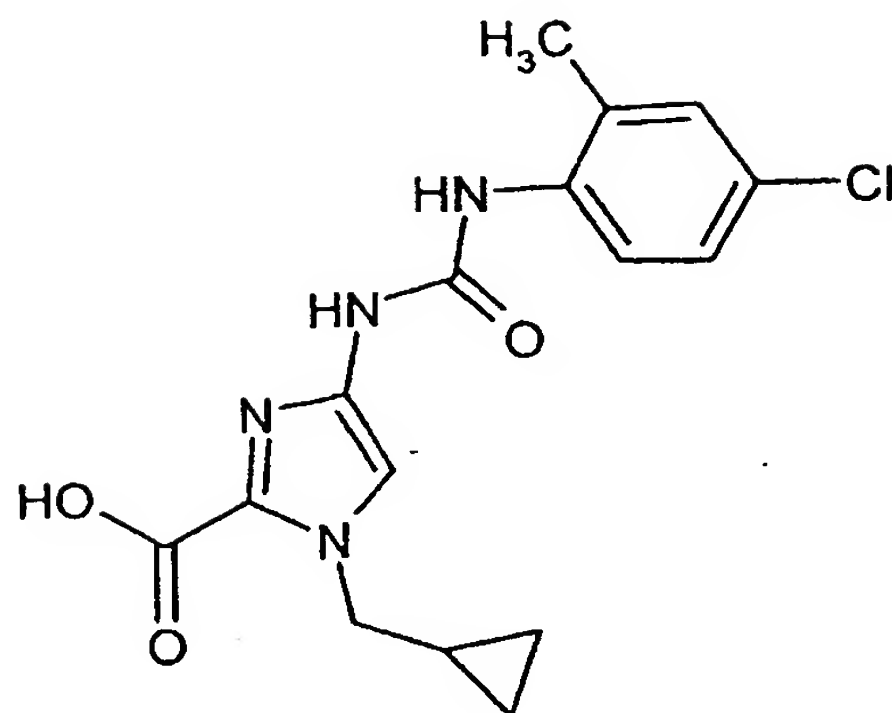
Ausbeute: 15 g (70 % d. Th.)

MS (ESI⁺): m/z = 186 [M+H]⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ = 14.5 (s breit, 1H), 8.5 (s, 1H), 4.4 (q, 2H), 1.35 (tr, 3H), ppm.

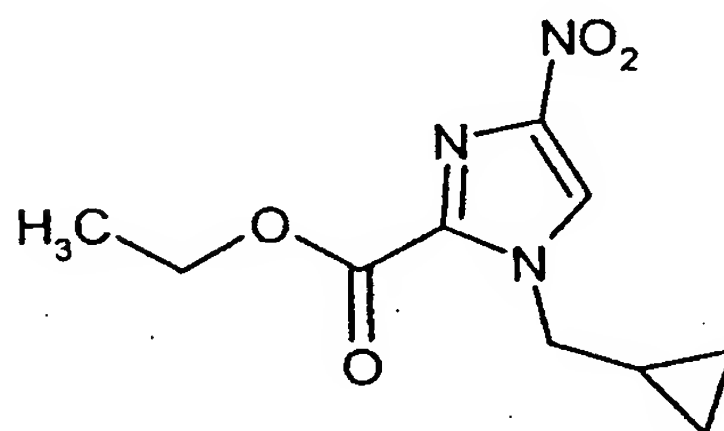
20 Beispiel 4A

4-({[(4-Chlor-2-methylphenyl)amino]carbonyl}amino)-1-(cyclopropylmethyl)-1H-imidazol-2-carbonsäure



Stufe 1

1-(Cyclopropylmethyl)-4-nitro-1H-imidazol-2-carbonsäureethylester



- 5 15 g (81 mmol) 4-Nitro-1H-imidazol-2-carbonsäureethylester werden unter Argon zusammen mit 13.13 g (97.2 mmol) Cyclopropylmethylbromid und 22.4 g (162 mmol) Kaliumcarbonat in 165 ml DMF 1 h bei 80°C gerührt. Nach Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt und viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit Wasser und dreimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und
- 10 im Vakuum eingedampft. Der kristalline Rückstand wird für die nächste Reaktion direkt weiterverwendet.

Ausbeute: 17.59 g (70 % d. Th.)

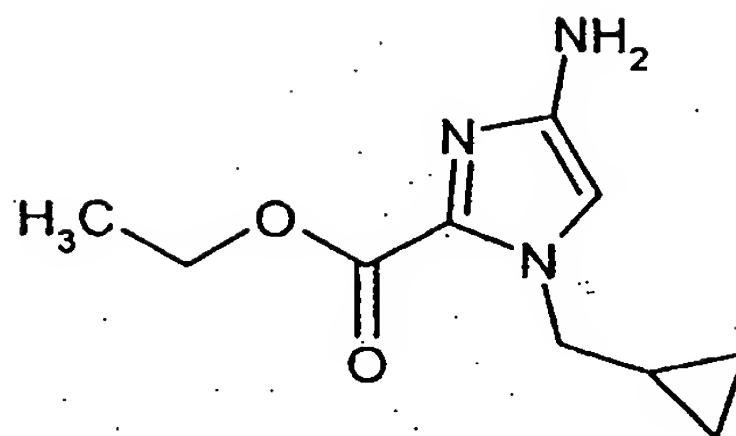
LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.02$ min.

MS (ESI⁺): $m/z = 240$ [M+H]⁺

- 15 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8.2$ (s, 1H), 4.4 (q, 2H), 4.3 (d, 2H), 1.4 (m, 4H), 0.55 (q, 2H), 0.45 (q, 2H) ppm.

Stufe 2

4-Amino-1-(cyclopropylmethyl)-1H-imidazol-2-carbonsäureethylester



3.89 g (16.26 mmol) 1-(Cyclopropylmethyl)-4-nitro-1H-imidazol-2-carbonsäureethylester werden in 50 ml THF gelöst und mit einer Spatelspitze Raney-Nickel versetzt. Die Reaktionsmischung wird in einer Hydrierungsapparatur bei Raumtemperatur mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird für die nächste Reaktion direkt weiterverwendet.

Ausbeute: 3.46 g (100 % d. Th.)

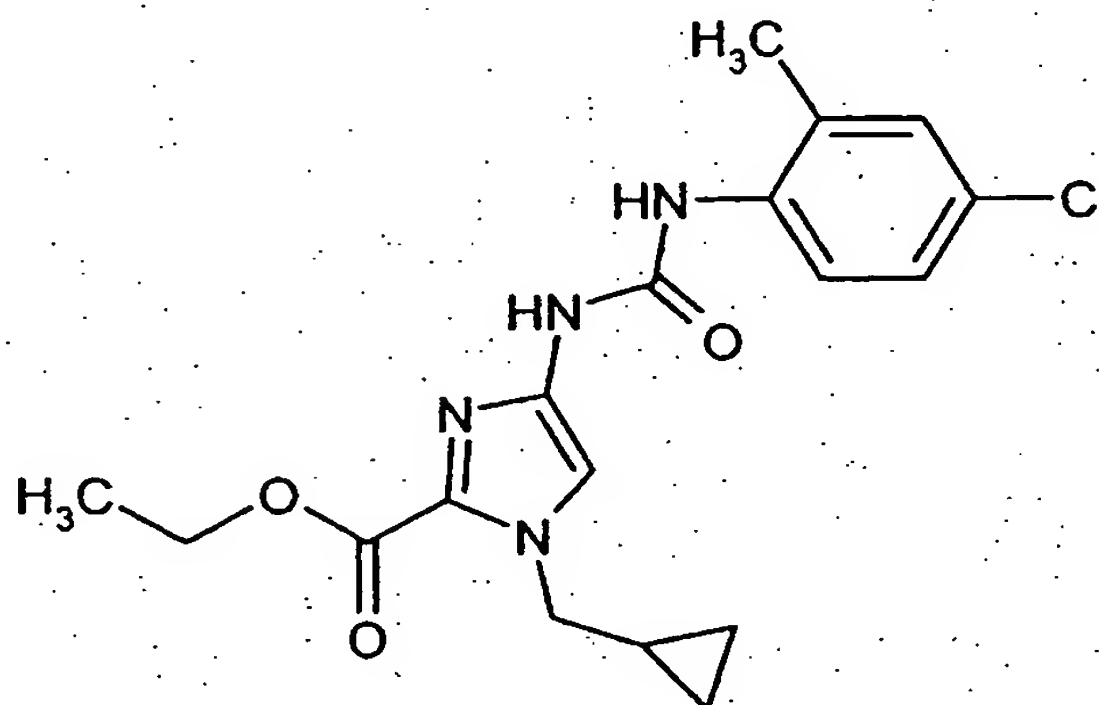
LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.21$ min.

MS (ESI⁺): $m/z = 210$ [M+H]⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): $\delta = 6.55$ (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.2 (q, 2H), 4.1 (d, 2H), 1.25 (tr, 3H), 1.2 (m, 1H), 0.5 (q, 2H), 0.3 (q, 2H) ppm.

Stufe 3

4-({[(4-Chlor-2-methylphenyl)amino]carbonyl}amino)-1-(cyclopropylmethyl)-1H-imidazol-2-carbonsäureethylester



15

7.49 g (35.8 mmol) 4-Amino-1-(cyclopropylmethyl)-1H-imidazol-2-carbonsäureethylester werden in 18 ml THF unter Argon mit 6 g (35.8 mmol) 3-Chlor-4-phenylisocyanat versetzt und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeeignet und das dabei auskristallisierende Produkt in 40 ml Ethylacetat verrührt und abgesaugt.

Ausbeute: 11.1 g (82 % d. Th.)

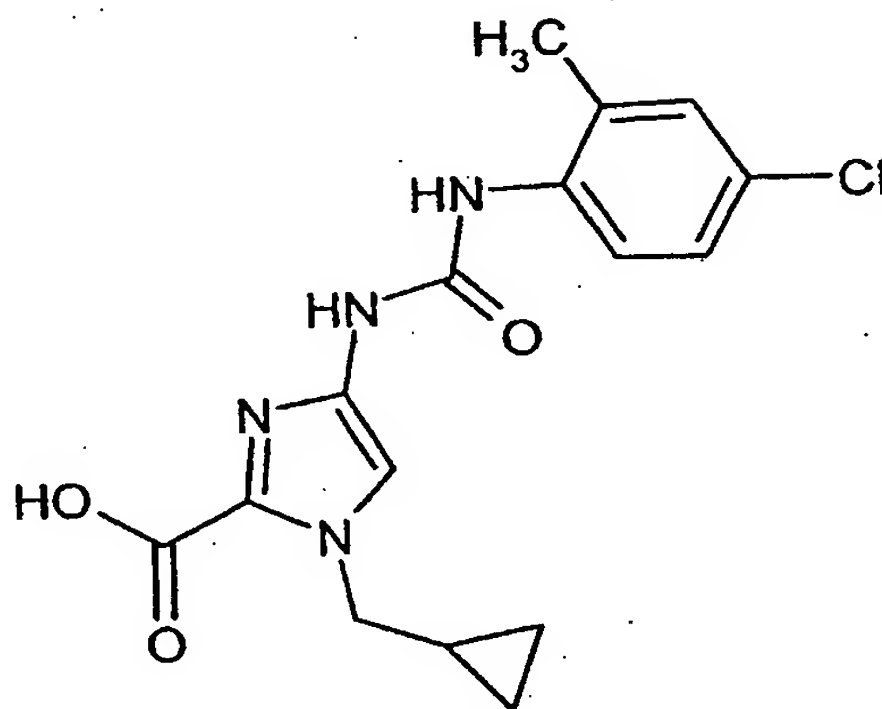
LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.66$ min.

MS (ESI⁺): $m/z = 376$ [M+H]⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.45$ (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.2 (dd, 1H), 4.3 (q, 2H), 4.25 (d, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.3 (tr, 3H), 1.25 (m, 1H), 0.55 (q, 2H), 0.35 (q, 2H) ppm.

Stufe 4

4-({[(4-Chlor-2-methylphenyl)amino]carbonyl}amino)-1-(cyclopropylmethyl)-1H-imidazol-2-carbonsäure



10

10.6 g (28.1 mmol) 4-({[(4-Chlor-2-methylphenyl)amino]carbonyl}amino)-1-(cyclopropylmethyl)-1H-imidazol-2-carbonsäureethylester werden in 158 ml Ethanol suspendiert. Unter Eiskühlung werden 16.4 ml Wasser und 6 ml (112 mmol) 50%-ige wässrige Natronlauge-Lösung zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in 100 ml Isopropanol aufgenommen und unter Eiskühlung mit 100 ml 1N Salzsäure versetzt. Die Kristalle werden abgesaugt und im Vakuum bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 9.85 g (100 % d. Th.)

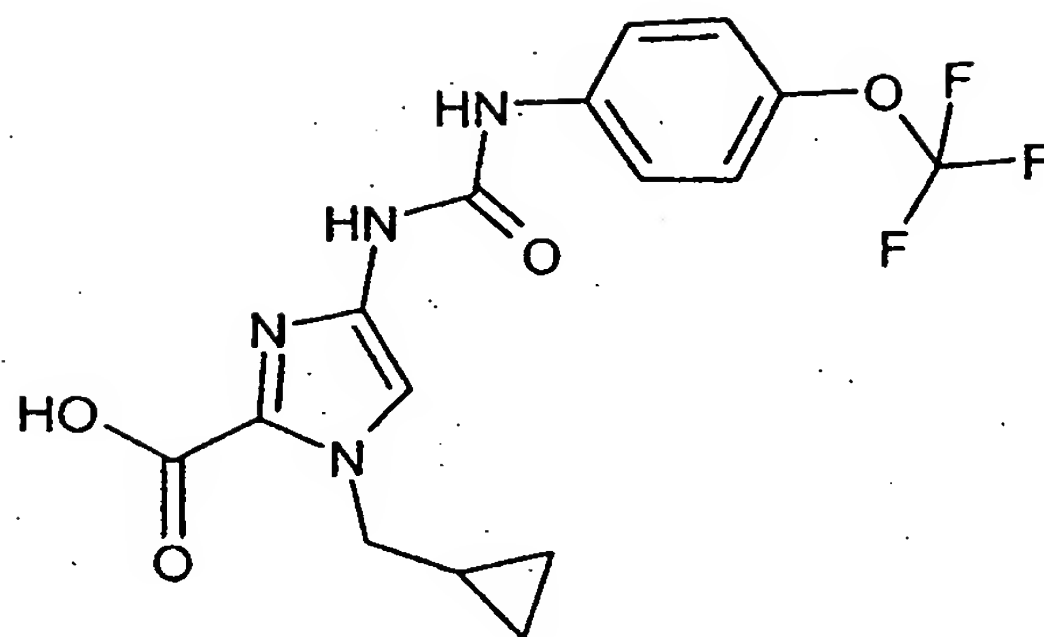
LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.74$ min.

MS (ESI⁺): $m/z = 349$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.4$ (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.2 (dd, 1H), 4.25 (d, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.25 (m, 1H), 0.55 (q, 2H), 0.35 (q, 2H) ppm.

Beispiel 5A

1-(Cyclopropylmethyl)-4-({[(4-(trifluormethoxy)phenyl)amino]carbonyl}amino)-1H-imidazol-2-carbonsäure



Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 4A.

Ausbeute: 10.2 g (93 % d. Th.)

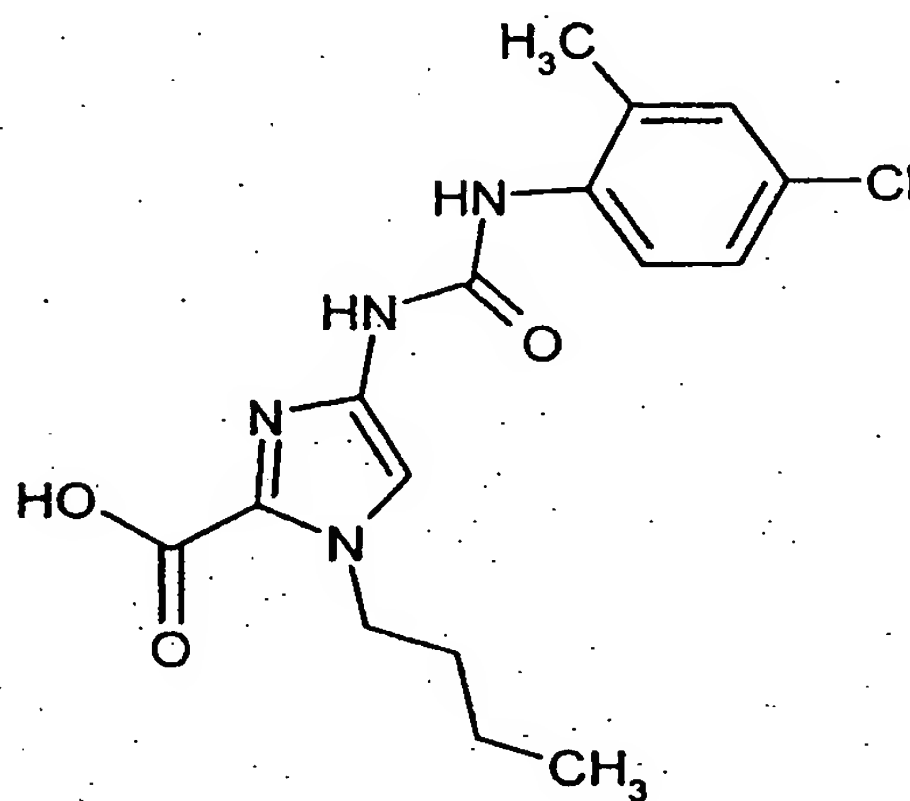
LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.87$ min.

5 MS (ESI⁺): $m/z = 385$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8.6$ (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 4.25 (d, 2H), 1.25 (m, 1H), 0.55 (q, 2H), 0.35 (q, 2H) ppm.

Beispiel 6A

1-Butyl-4-(((4-chlor-2-methylphenyl)amino]carbonyl)amino)-1H-imidazol-2-carbonsäure



10

Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 4A.

Ausbeute: 2.2 g (93 % d. Th.)

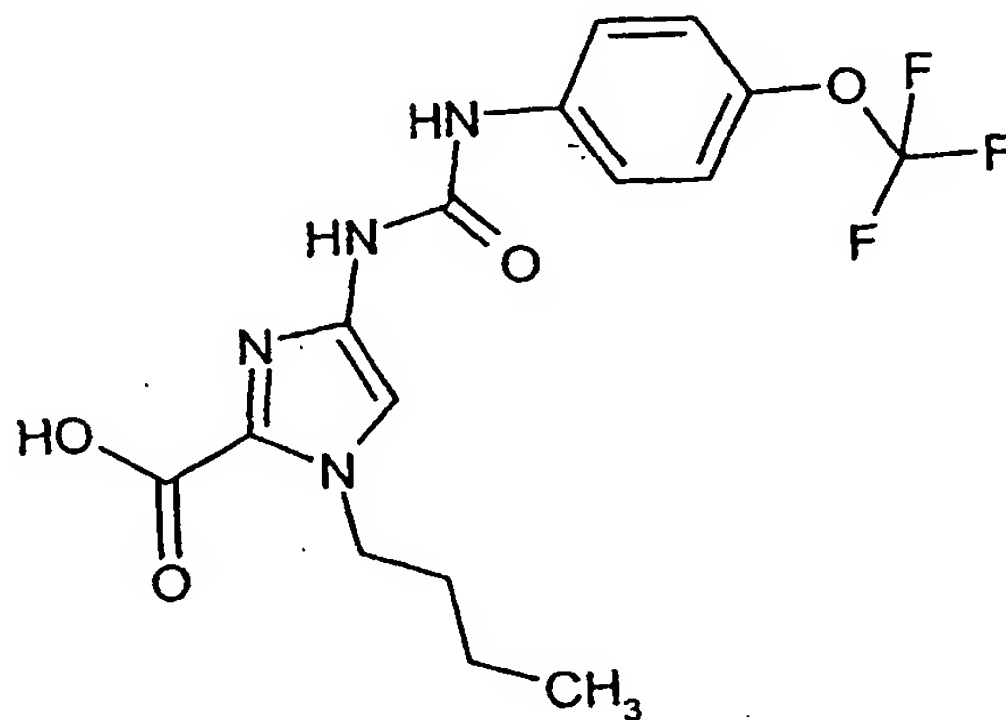
LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.83$ min.

MS (ESI⁺): $m/z = 351$ [M+H]⁺

15 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.35$ (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.2 (dd, 1H), 4.35 (tr, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.7 (quintett, 2H), 1.25 (sextett, 2H), 0.9 (tr, 3H) ppm.

Beispiel 7A

1-Butyl-4-(((4-(trifluormethoxy)phenyl)amino}carbonyl)amino)-1H-imidazol-2-carbonsäure



Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 4A.

5 Ausbeute: 2.05 g (96 % d. Th.)

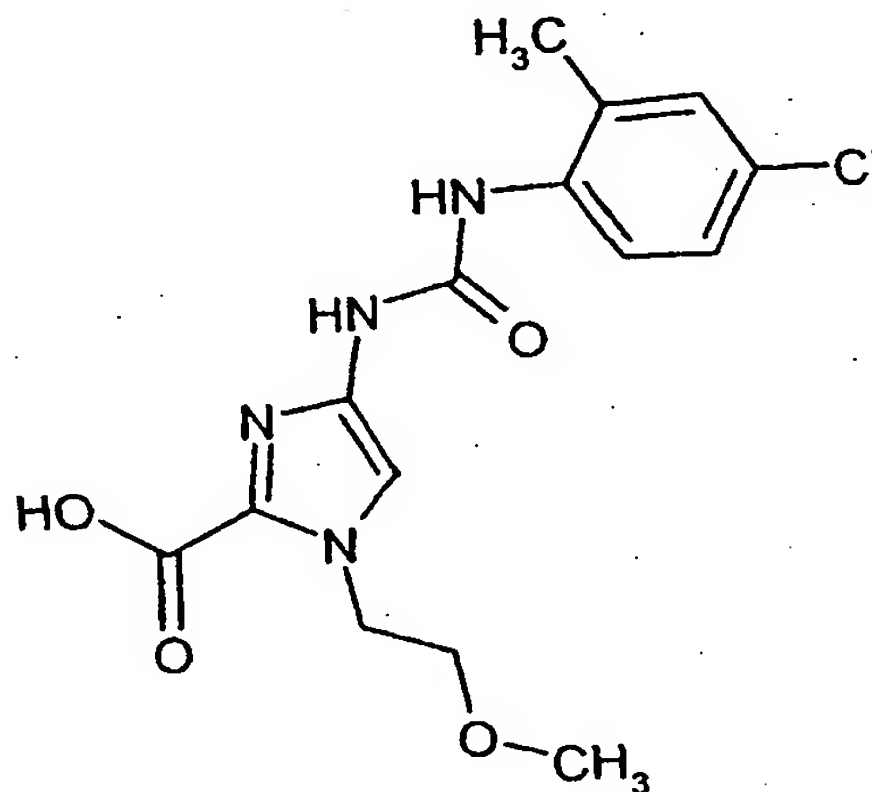
LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.96$ min.

MS (ESI⁺): $m/z = 387$ [M+H]⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.0$ (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.35 (tr, 2H), 1.7 (quintett, 2H), 1.25 (sextett, 2H), 0.9 (tr, 3H) ppm.

10 **Beispiel 8A**

4-(((4-Chlor-2-methylphenyl)amino}carbonyl)amino)-1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-carbonsäure



Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 4A.

Ausbeute: 1.36 g (91 % d. Th.)

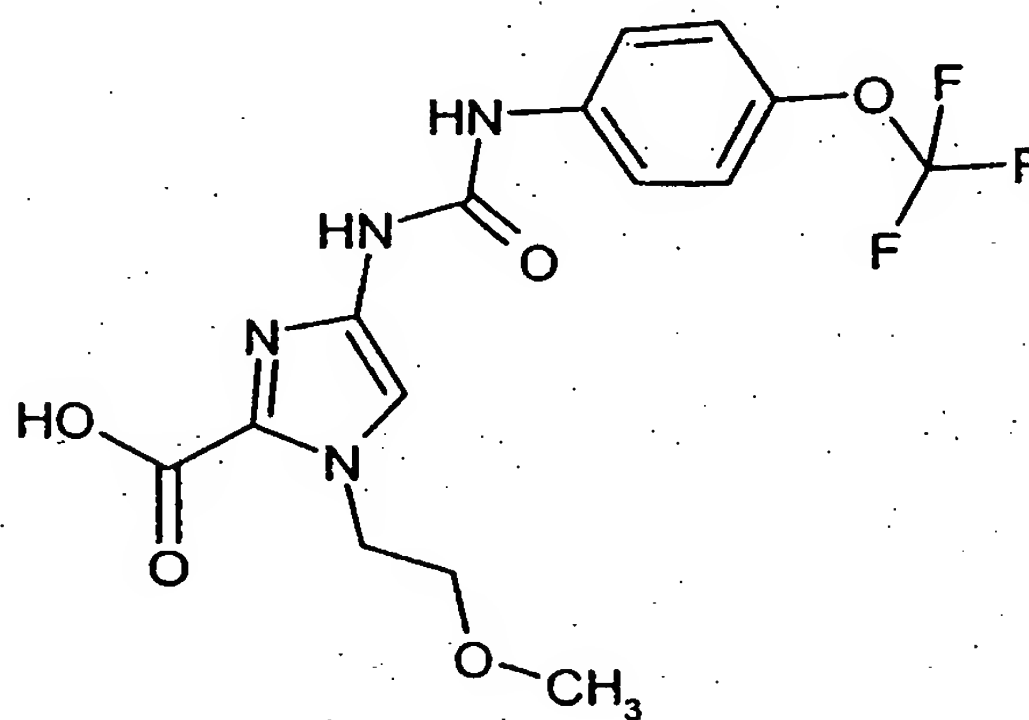
LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.56$ min.

MS (ESI⁺): $m/z = 353$ [M+H]⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.35$ (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.2 (m, 2H), 4.55 (tr, 2H), 3.65 (tr, 2H), 2.25 (s, 3H) ppm.

Beispiel 9A

1-(2-Methoxyethyl)-4-[(4-(trifluormethoxy)phenyl)amino]carbonylamino-1H-imidazol-2-carbonsäure



10 Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 4A.

Ausbeute: 1 g (49 % d. Th.)

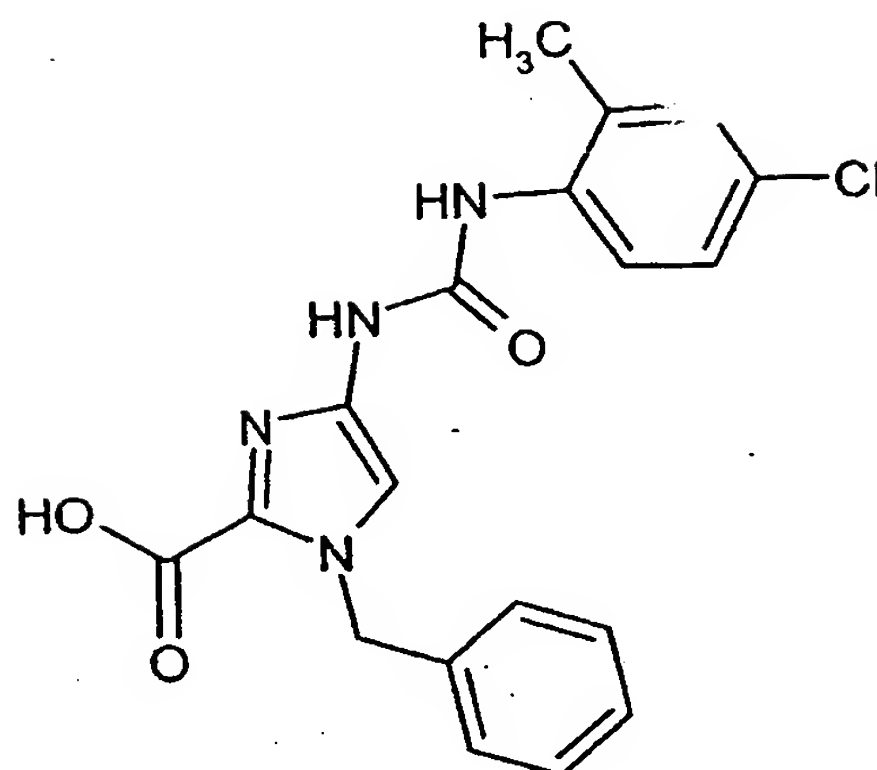
LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.70$ min.

MS (ESI⁺): $m/z = 389$ [M+H]⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.15$ (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 4.55 (tr, 2H), 3.65 (tr, 2H) ppm.

Beispiel 10A

1-Benzyl-4-[(4-chlor-2-methylphenyl)amino]carbonylamino-1H-imidazol-2-carbonsäure



Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 4A.

Ausbeute: 2.34 g (93 % d. Th.)

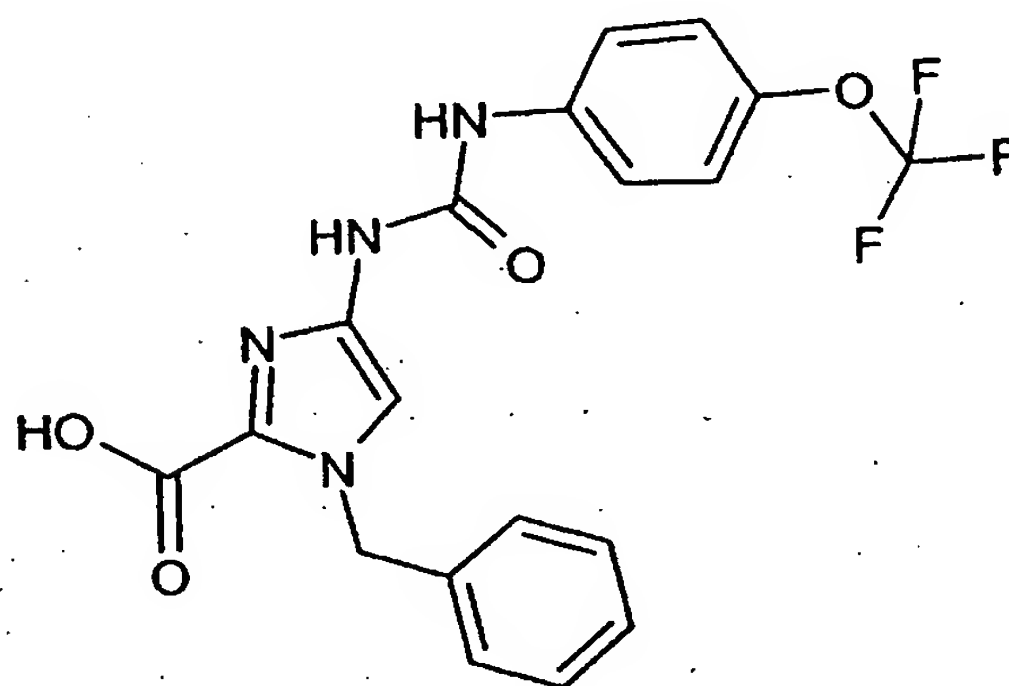
LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.12$ min.

5 MS (ESI⁺): $m/z = 385$ [M+H]⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.45$ (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.4-7.1 (m, 8H), 5.65 (s, 2H), 2.25 (s, 3H) ppm.

Beispiel 11A

1-Benzyl-4-[[[4-(trifluormethoxy)phenyl]amino]carbonylamino]-1H-imidazol-2-carbonsäure



10

Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 4A.

Ausbeute: 2.37 g (96 % d. Th.)

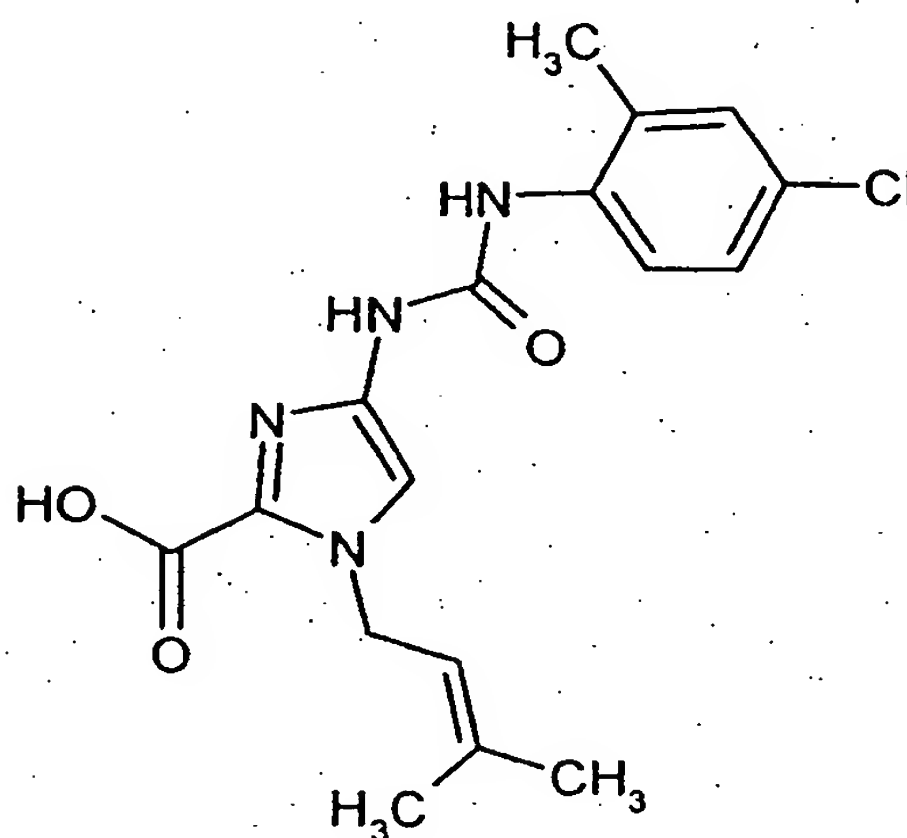
LC-MS (Methode 5): $R_t = 2.29$ min.

MS (ESI⁺): $m/z = 421$ [M+H]⁺

15 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.05$ (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.4-7.2 (m, 8H), 5.6 (s, 2H) ppm.

Beispiel 12A

4-(((4-Chlor-2-methylphenyl)amino)carbonyl)amino)-1-(3-methylbut-2-en-1-yl)-1H-imidazol-2-carbonsäure



5 Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 4A.

Ausbeute: 2.53 g (95 % d. Th.)

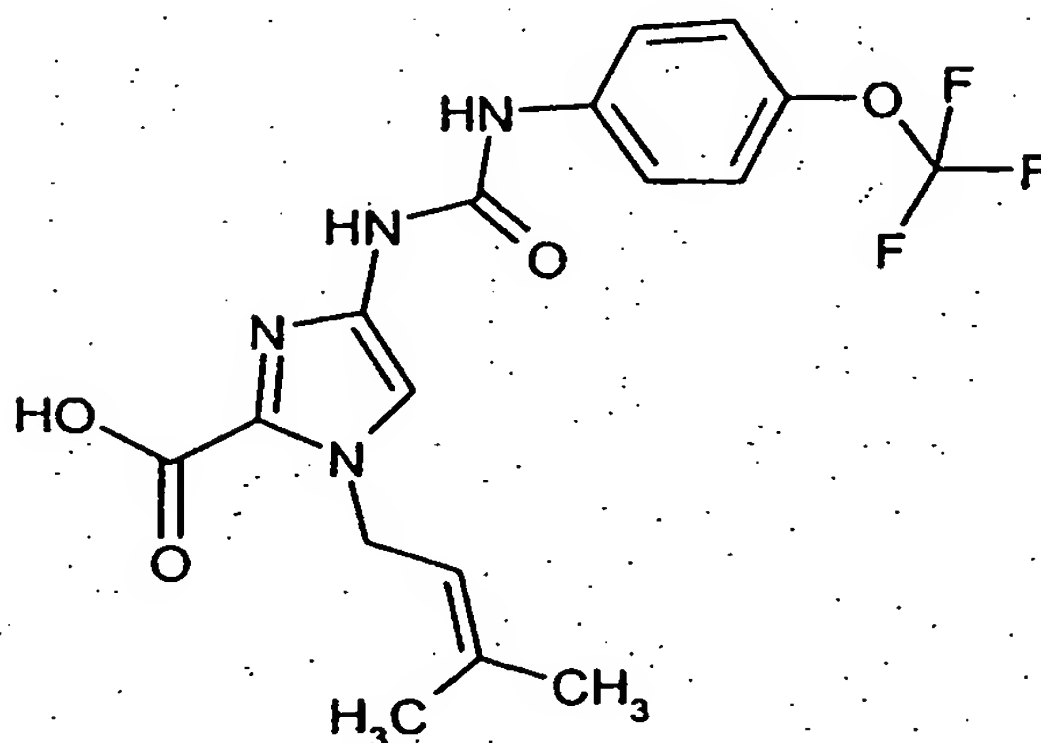
LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.91$ min.

MS (ESI⁺): $m/z = 363$ [M+H]⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.35$ (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 5.35 (tr, 1H), 5.0 (d, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.8 (s, 3H), 1.75 (s, 3H) ppm.

Beispiel 13A

1-(3-Methylbut-2-en-1-yl)-4-(((4-(trifluormethoxy)phenyl)amino)carbonyl)amino)-1H-imidazol-2-carbonsäure



Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 4A.

Ausbeute: 2.67 g (91 % d. Th.)

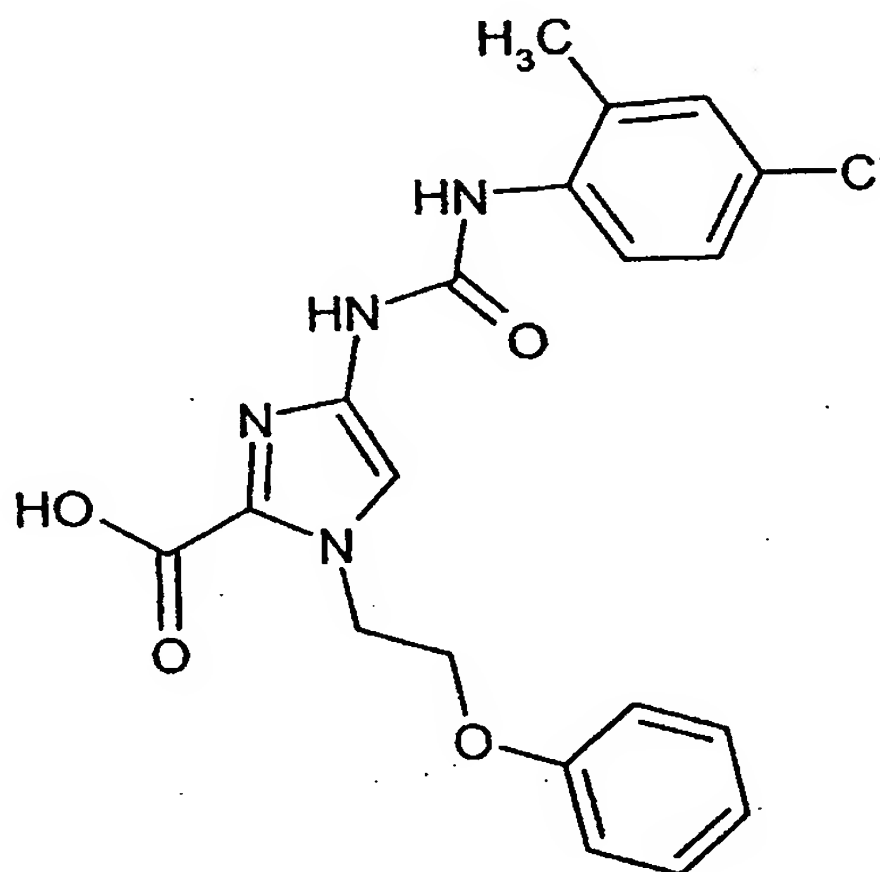
LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.03$ min.

MS (ESI⁺): $m/z = 399$ [M+H]⁺

- 5 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.05$ (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.3 (m, 3H), 5.35 (tr, 1H), 5.0 (d, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.7 (s, 3H) ppm.

Beispiel 14A

4-({[4-Chlor-2-methylphenyl]amino}carbonyl)amino)-1-(2-phenoxyethyl)-1H-imidazol-2-carbonsäure



10

Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 4A.

Ausbeute: 2.97 g (99 % d. Th.)

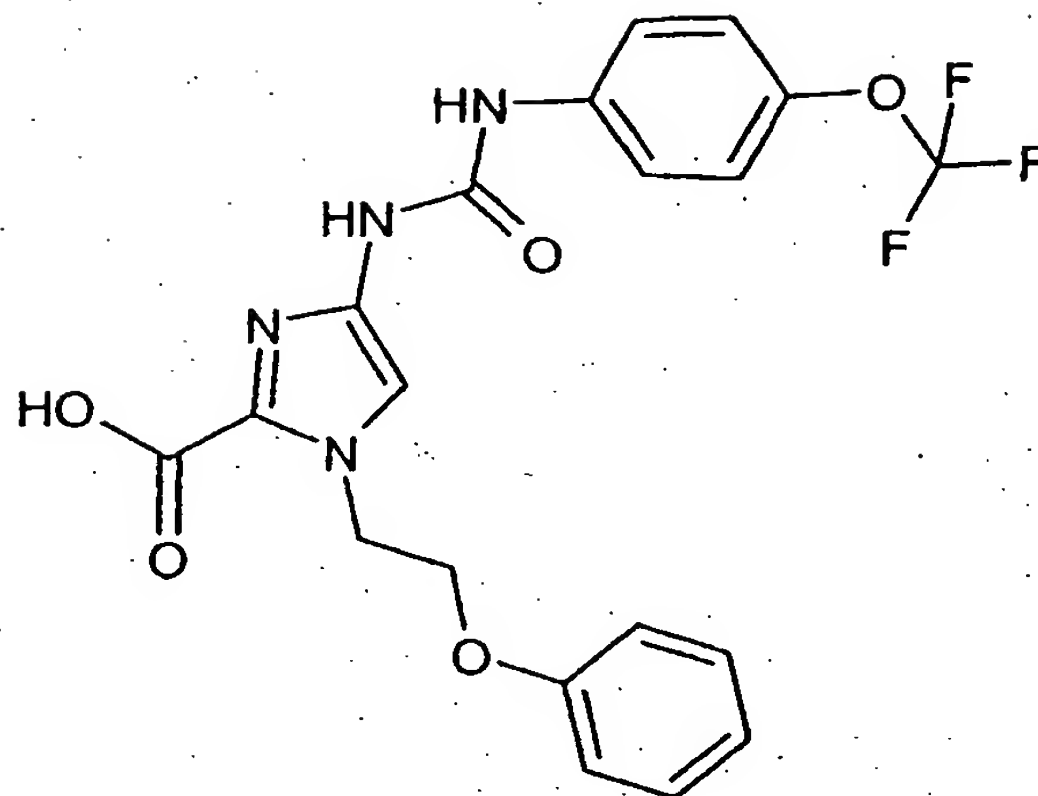
LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.21$ min.

MS (ESI⁺): $m/z = 415$ [M+H]⁺

- 15 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.6$ (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.3-7.1 (m, 5H), 6.9 (m, 3H), 4.8 (tr, 2H), 4.35 (d, 2H), 2.25 (s, 3H) ppm.

Beispiel 15A

1-(2-Phenoxyethyl)-4-([4-(trifluormethoxy)phenyl]amino)carbonyl)amino)-1H-imidazol-2-carbonsäure



Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 4A.

Ausbeute: 2.9 g (98 % d. Th.)

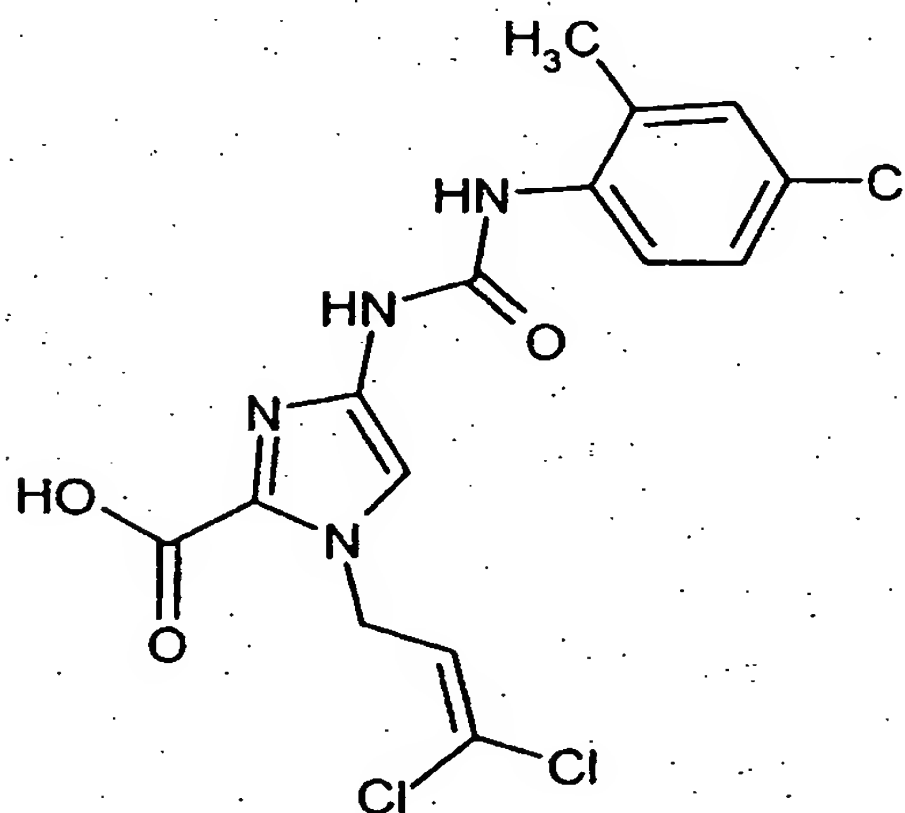
LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.31$ min.

5 MS (ESI⁺): $m/z = 451$ [M+H]⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8.9$ (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.25 (m, 4H), 6.9 (m, 3H), 4.8 (tr, 2H), 4.35 (d, 2H) ppm.

Beispiel 16A

10 4-(((4-Chlor-2-methylphenyl)amino]carbonyl)amino)-1-(3,3-dichlorprop-2-en-1-yl)-1H-imidazol-2-carbonsäure



Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 4A.

Ausbeute: 1.46 g (94 % d. Th.)

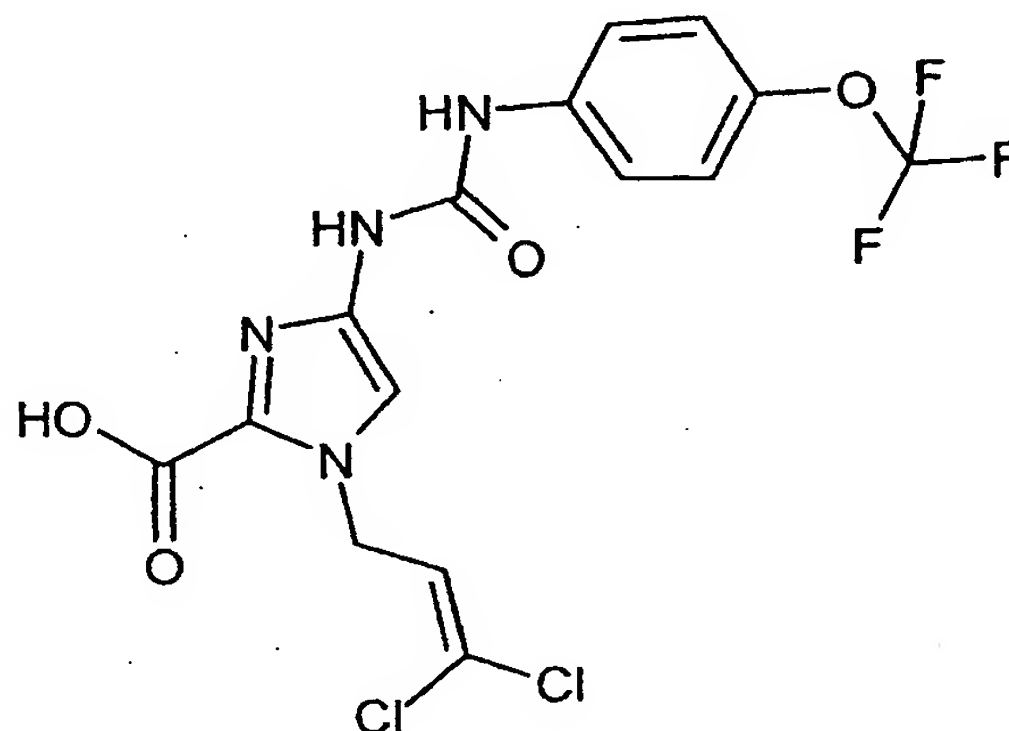
LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.21$ min.

MS (ESI⁺): m/z = 403 [M+H]⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ = 9.4 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.2 (dd, 2H), 6.4 (tr, 1H), 5.1 (d, 2H), 2.25 (s, 3H) ppm.

Beispiel 17A

- 5 1-(3,3-Dichlorprop-2-en-1-yl)-4-([4-(trifluormethoxy)phenyl]amino)carbonyl)amino]-1H-imidazol-2-carbonsäure



Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 4A.

Ausbeute: 1.93 g (82 % d. Th.)

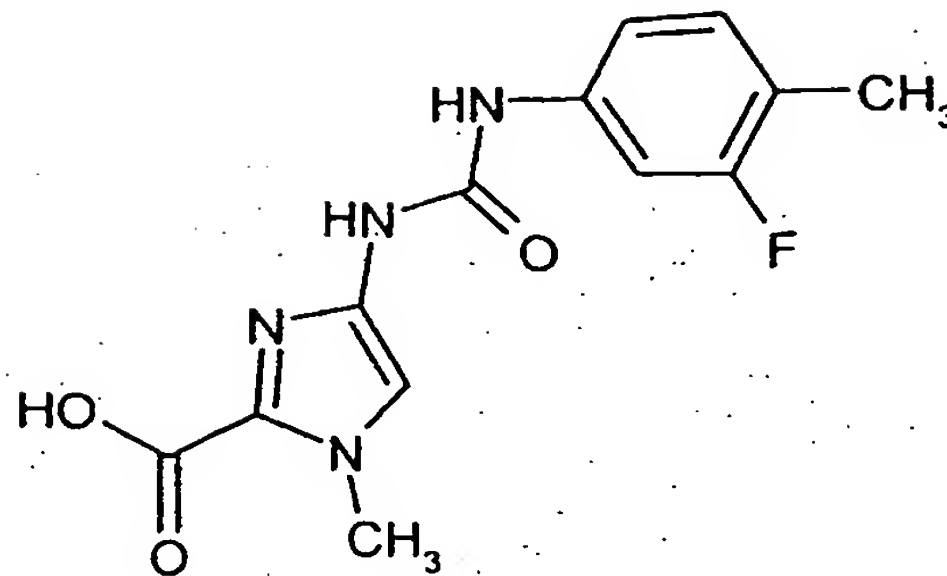
- 10 LC-MS (Methode 5): R_t = 2.35 min.

MS (ESI⁺): m/z = 439 [M+H]⁺

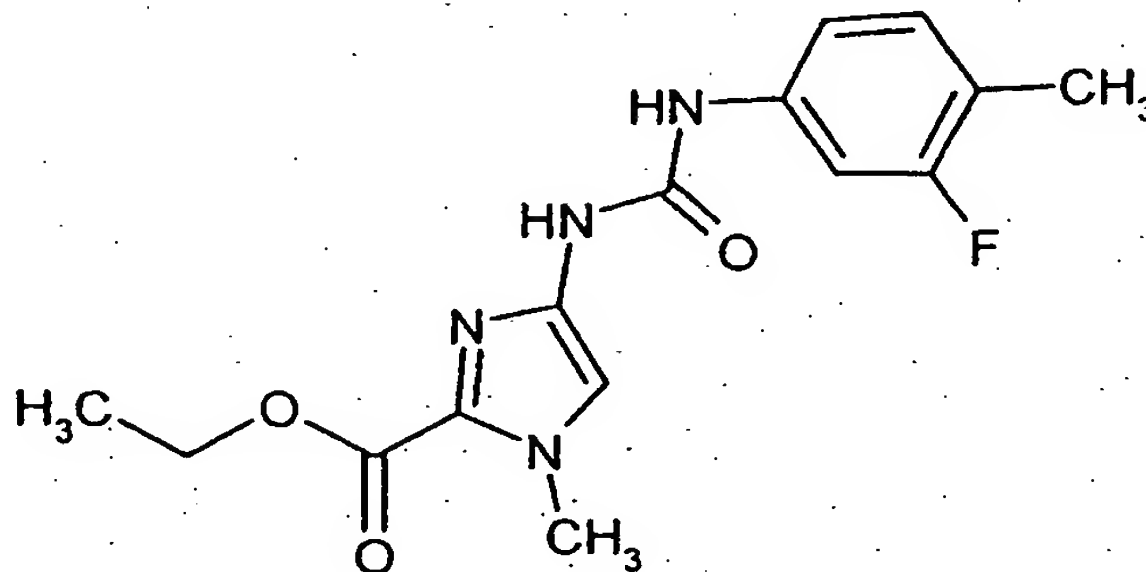
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 9.0 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 6.4 (tr, 1H), 5.15 (d, 2H) ppm.

Beispiel 18A

- 15 4-([4-(4-Methyl-3-fluorphenyl)amino]carbonyl)amino)-1-methyl-1H-imidazol-2-carbonsäure

**Stufe 1**

4-(((3-Fluor-4-methylphenyl)amino)carbonyl)amino)-1-methyl-1H-imidazol-2-carbonsäureethylester



5

1.30 g (3.84 mmol) 4-Amino-1-methyl-1H-imidazol-2-carbonsäureethylester (Synthese analog Beispiel 4A Stufe 3 oder auch gemäß Tetrahedron Lett. 2003, 44, 1607 und dort zitierter Literatur) werden in 50 ml THF unter Argon mit 1.16 g (7.68 mmol) 3-Fluor-4-methylphenylisocyanat versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und durch präparative HPLC gereinigt. Der Filtrationsrückstand ergibt zusammen mit dem nach der HPLC-Reinigung erhaltenen Produkt 715 mg Produkt.

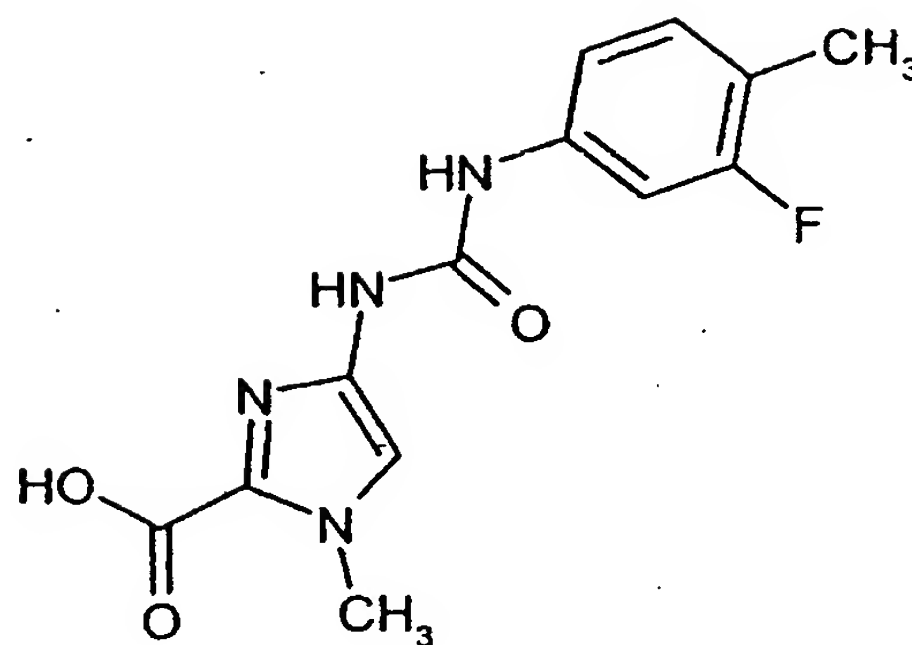
Ausbeute: 715 mg (58 % d. Th.)

LC-MS (Methode 6): $R_t = 2.9$ min.

MS (ESI⁺): $m/z = 321$ [M+H]⁺

15 **Stufe 2**

4-(((4-Methyl-3-fluorphenyl)amino)carbonyl)amino)-1-methyl-1H-imidazol-2-carbonsäure



- 690 mg (2.15 mmol) 4-(((3-Fluor-4-methylphenyl)amino)carbonyl)amino-1-methyl-1H-imidazol-2-carbonsäureethylester werden in 5 ml Ethanol und 12 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Unter Eiskühlung werden 2 ml (25 mmol) 50%-ige wässrige Natronlauge-Lösung zugegeben. Die
- 5 Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann unter Eiskühlung mit 1N Salzsäure sauer gestellt. Die Lösung wird mit Dichlormethan extrahiert. Die organisch Phase wird im Vakuum eingeeengt.

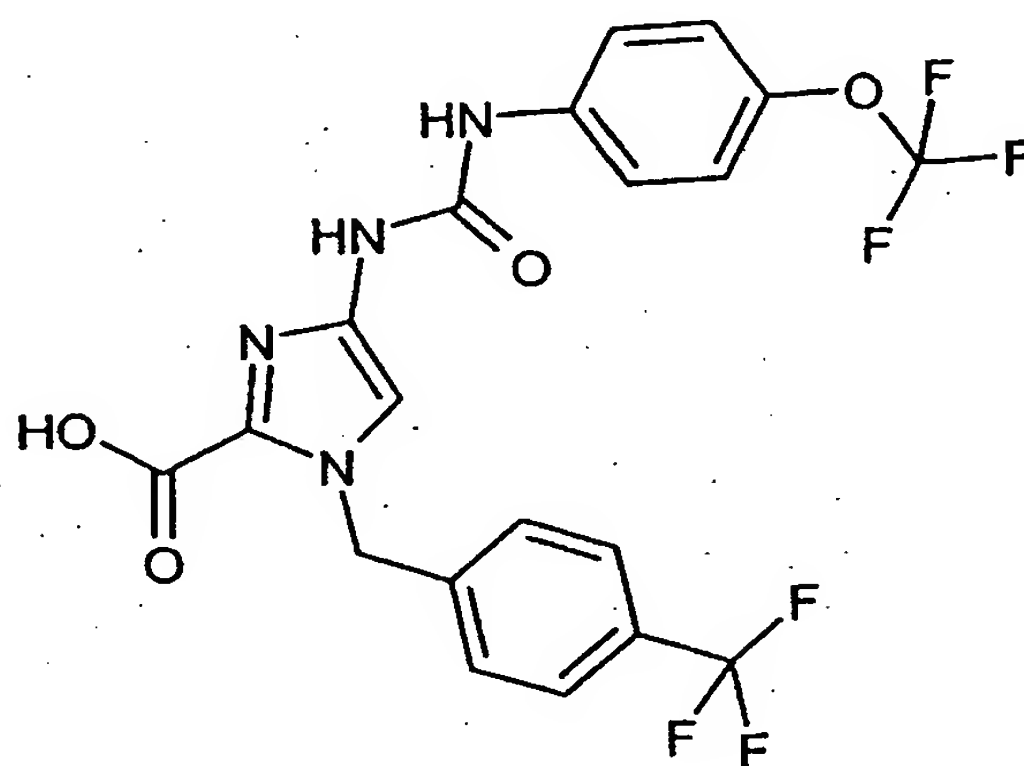
Ausbeute: quantitativ

LC-MS (Methode 7): $R_t = 1.65$ min.

- 10 MS (ESI⁺): $m/z = 293$ [M+H]⁺

Beispiel 19A

4-(((4-(Trifluormethoxy)phenyl)amino)carbonyl)amino-1-[4-(trifluormethyl)benzyl]-1H-imidazol-2-carbonsäure



- 15 Herstellung analog zu Beispiel 4A.

Ausbeute: 15.2 g (100 % d. Th.)

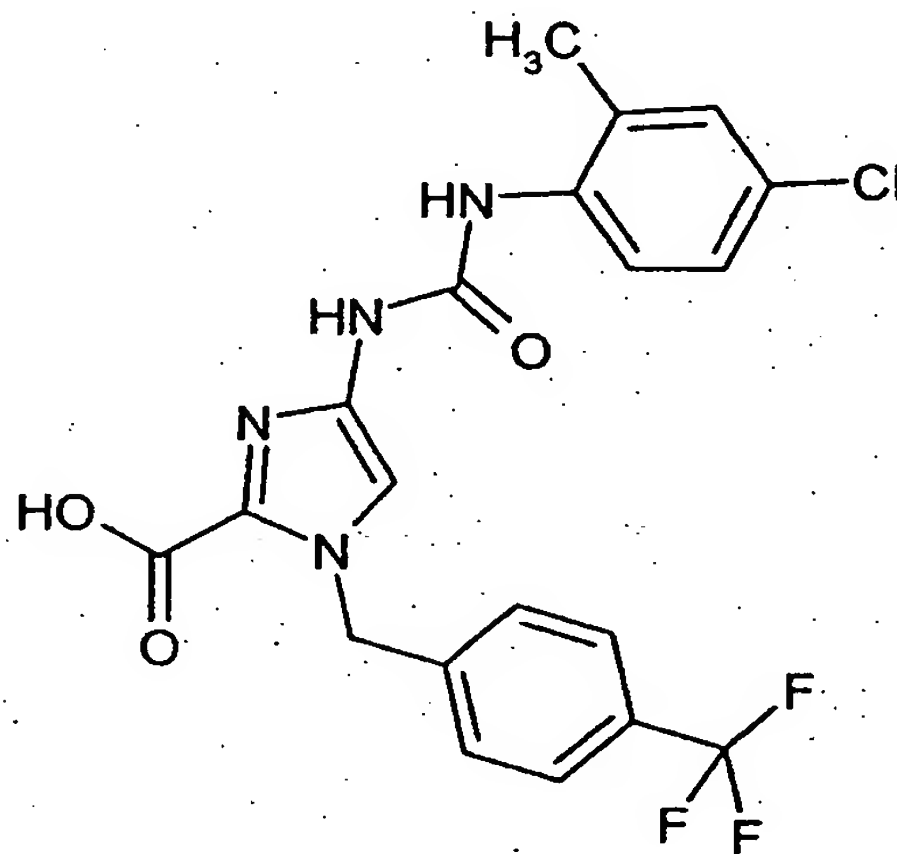
LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.46$ min.

MS (ESI⁺): m/z = 489 [M+H]⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ = 9.15 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 5.7 (s, 2H) ppm.

Beispiel 20A

- 5 4-({[(4-Chlor-2-methylphenyl)amino]carbonyl}amino)-1-[4-(trifluormethyl)benzyl]-1H-imidazol-2-carbonsäure



Herstellung analog zu Beispiel 4A.

Ausbeute: 15.6 g (100 % d. Th.)

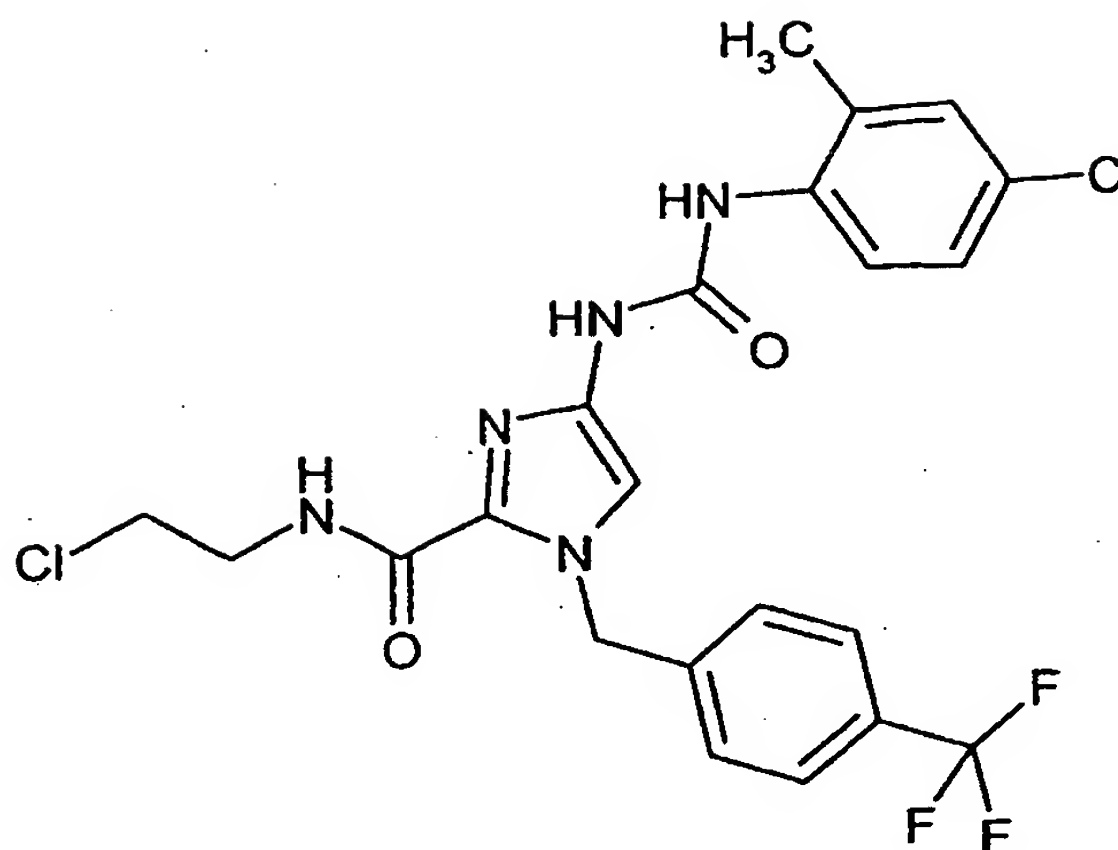
- 10 LC-MS (Methode 4): R_t = 2.23 min.

MS (ESI⁺): m/z = 453 [M+H]⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ = 9.5 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.75 (s, 2H), 2.25 (s, 3H) ppm.

Beispiel 21A

- 15 N-(2-Chlorethyl)-4-({[(4-chlor-2-methylphenyl)amino]carbonyl}amino)-1-[4-(trifluormethyl)benzyl]-1H-imidazol-2-carboxamid



90.6 mg (0.2 mmol) 4-({[(4-Chlor-2-methylphenyl)amino]carbonyl}amino)-1-[4-(trifluormethyl)-benzyl]-1H-imidazol-2-carbonsäure (Beispiel 20A) werden in 500 µl DMF gelöst und mit 36.65 mg (0.3 mmol) DMAP und 114 mg (0.3 mmol) HATU versetzt. Nach 5 Minuten Rühren bei RT wird
 5 eine Lösung von 46.4 mg (0.4 mmol) 1-Chlor-2-aminoethan und 25.8 mg (0.2 mmol) N,N-Diisopropylethylamin in 500 µl DMF zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 6 h bei RT gerührt, danach filtriert und durch präparative HPLC gereinigt (Methode 9). Die Produkt enthaltenden Fraktionen werden im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 61.1 mg (59 % d. Th.)

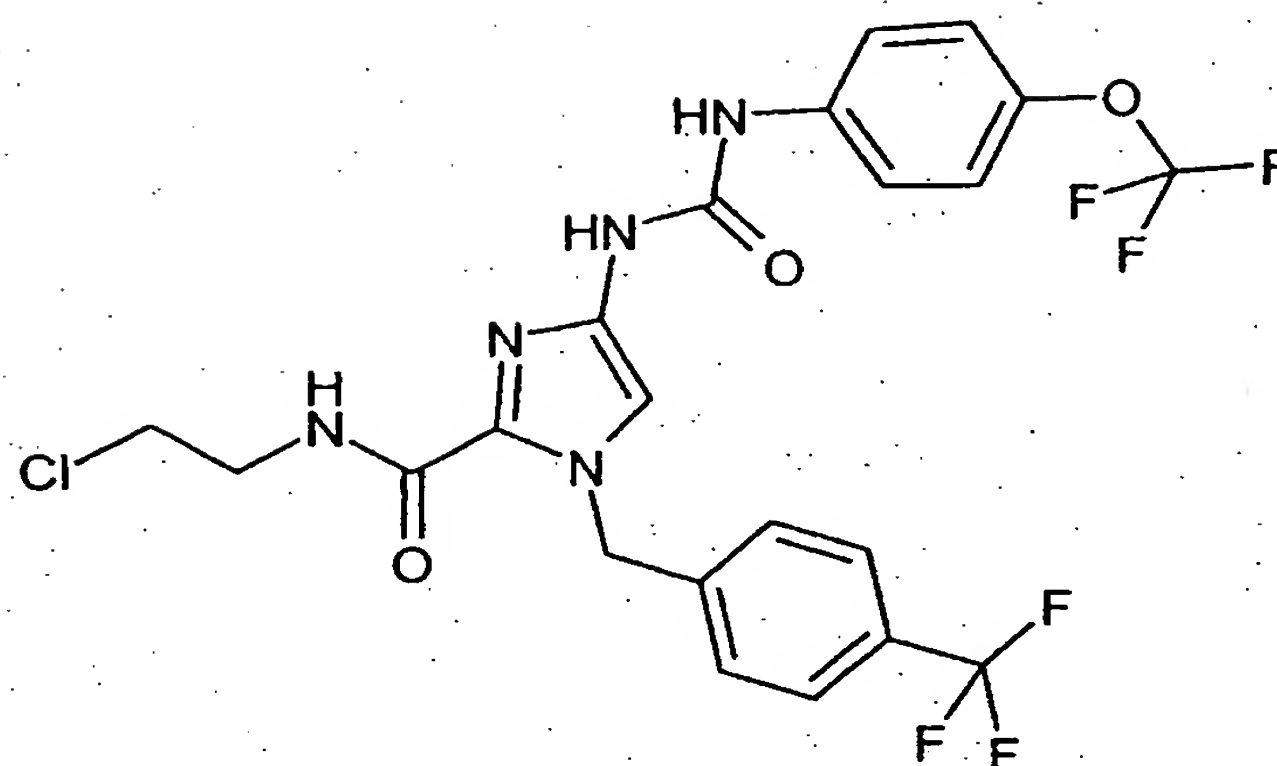
10 LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.67$ min.

MS (ESI⁺): $m/z = 514$ [M+H]⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.25$ (s, 1H), 8.35 (s breit, 2H), 7.9 (d, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.7 (tr, 2H), 3.55 (q, 2H), 2.25 (s, 3H) ppm.

15 **Beispiel 22A**

N-(2-Chlorethyl)-4-({[4-(trifluormethoxy)phenyl]amino}carbonyl)amino]-1-[4-(trifluormethyl)-benzyl]-1H-imidazol-2-carboxamid



Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 21A aus 4-(((4-(Trifluormethoxy)phenyl)amino}carbonyl)amino]-1-[4-(trifluormethyl)benzyl]-1H-imidazol-2-carbonsäure (Beispiel 19A).

Ausbeute: 635 mg (58 % d. Th.)

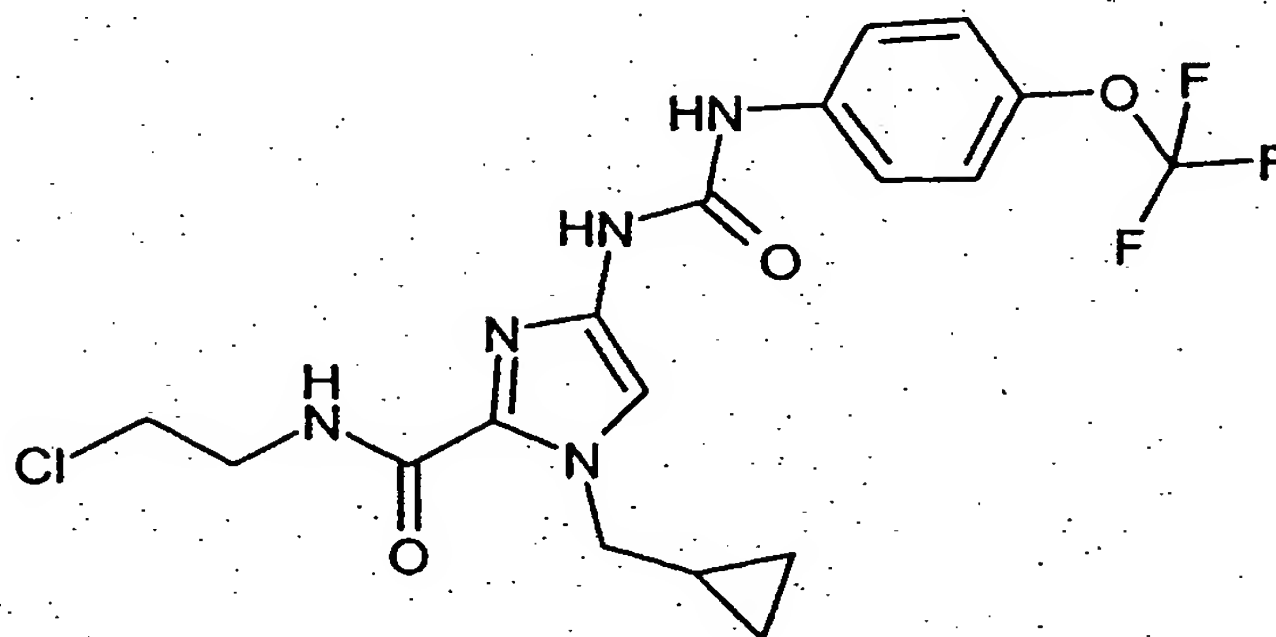
5 LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.73$ min.

MS (ESI⁺): $m/z = 550$ [M+H]⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.5$ (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.4 (tr, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 5.75 (s, 2H), 3.7 (tr, 2H), 3.55 (q, 2H) ppm.

Beispiel 23A

10 N-(2-Chlorethyl)-1-(cyclopropylmethyl)-4-(((4-(trifluormethoxy)phenyl)amino}carbonyl)amino]-1H-imidazol-2-carboxamid



Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 21A aus 1-(Cyclopropylmethyl)-4-(((4-(trifluormethoxy)phenyl)amino}carbonyl)amino]-1H-imidazol-2-carbonsäure (Beispiel 5A).

15 Ausbeute: 668 mg (75 % d. Th.)

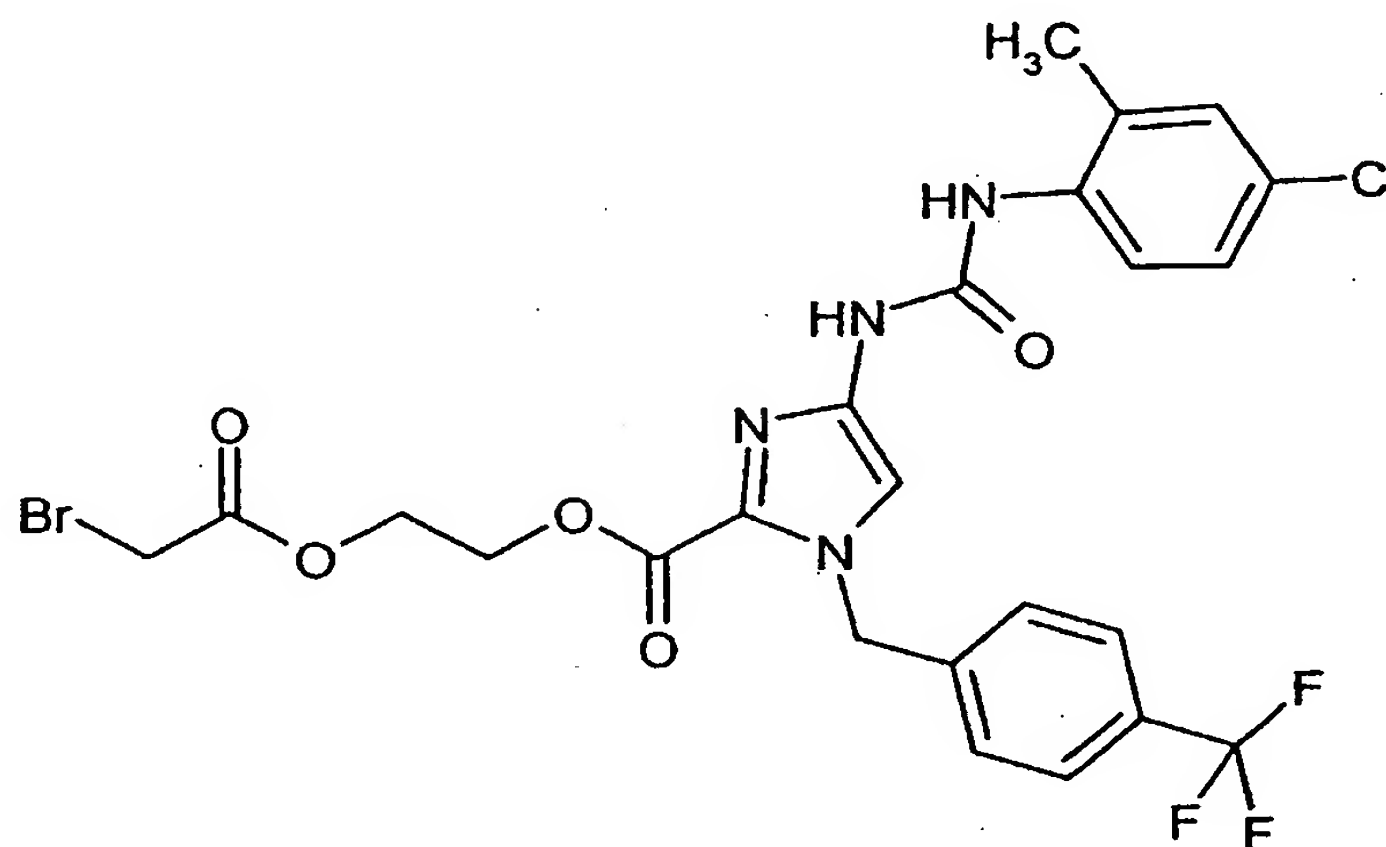
LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.45$ min.

MS (ESI⁺): m/z = 446 [M+H]⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ = 9.05 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.3 (tr, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.3 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 4.3 (d, 2H), 3.7 (tr, 2H), 3.55 (q, 2H), 1.35 (m, 1H), 0.5 (m, 2H), 0.35 (m, 2H) ppm.

Beispiel 24A

- 5 2-[(2-Bromacetyl)oxy]ethyl-4-({[(4-chlor-2-methylphenyl)amino]carbonyl}amino)-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-1H-imidazol-2-carboxylat



- 1 g (2 mmol) 2-Hydroxyethyl-4-({[(4-chlor-2-methylphenyl)amino]carbonyl}amino)-1-[4-(trifluormethyl)benzyl]-1H-imidazol-2-carboxylat (Beispiel 125) werden in einer Mischung aus 25
 10 ml Dichlormethan und 12 ml DMF gelöst und mit 1570 µl (1.14 g, 11.2 mmol) Triethylamin versetzt. Unter Eiskühlung werden 804 µl (1.52 g, 9.6 mmol) Bromacetylchlorid und eine katalytische Menge DMAP zugegeben. Nach 16 h Rühren bei RT werden erneut 0.57 g (5.6 mmol) Triethylamin, 0.76 g (4.8 mmol) Bromacetylchlorid und wenige Kristalle DMAP unter Eiskühlung zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 2.5 h bei RT gerührt, in gesättigte Natriumhydrogen-
 15 carbonatlösung gegossen und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten Extrakte werden zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol als Elutionsmittel gereinigt.

Ausbeute: 733 mg (59 % d. Th.)

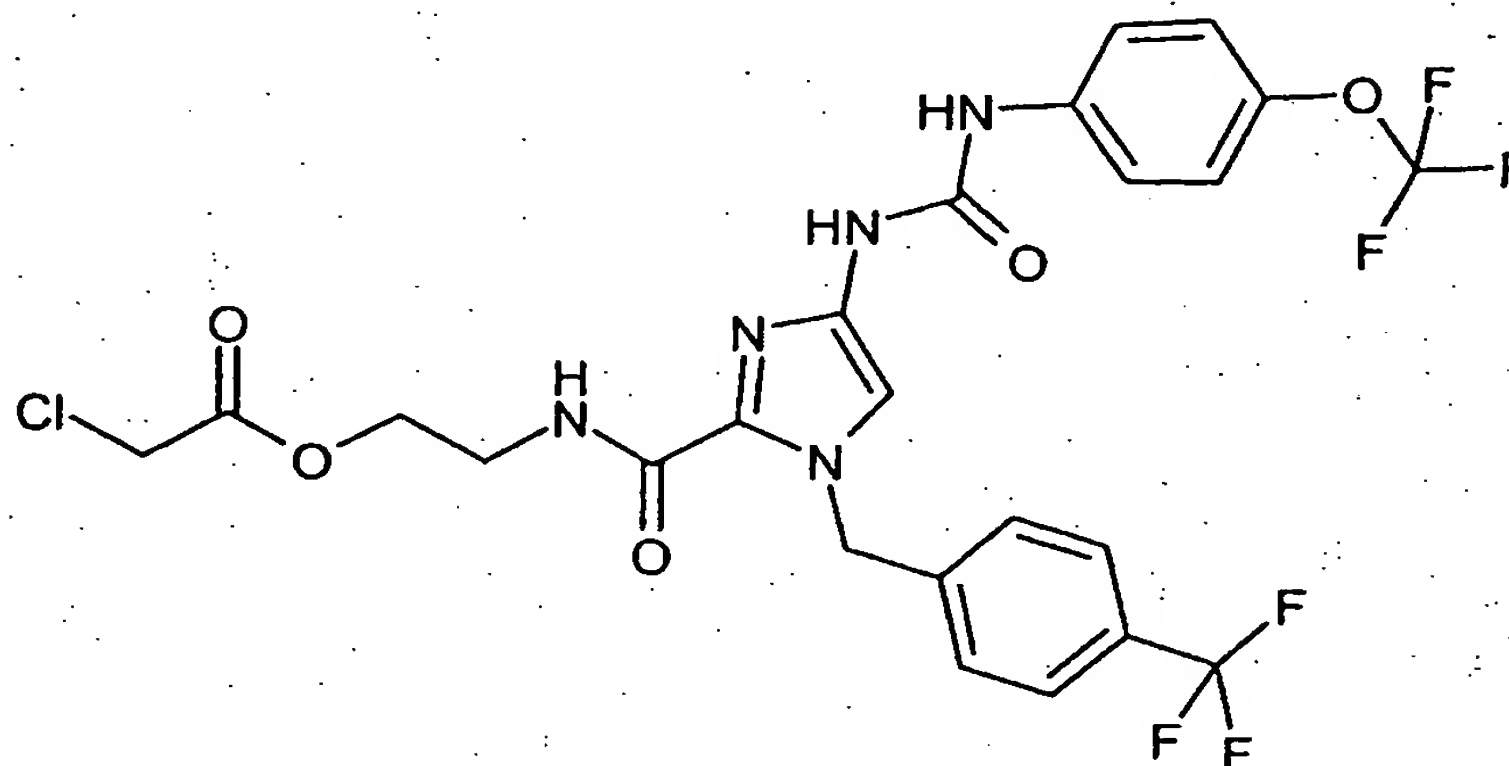
- 20 LC-MS (Methode 4): R_t = 2.69 min.

MS (ESI⁺): m/z = 617 [M+H]⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ = 9.55 (s, 1H), 8.5 (s breit, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 5.7 (s, 2H), 4.4 (m, 4H), 4.35 (s, 2H), 2.25 (s, 3H) ppm.

Beispiel 25A

2-[(4-[(2-Methyl-4-(trifluormethoxy)phenyl)amino]carbonyl)amino]-1-[4-(trifluormethyl)benzyl]-1H-imidazol-2-yl}carbonyl)amino]ethylchloracetat



- 5 850 mg (1.6 mmol) N-(2-Hydroxyethyl)-4-[(4-(trifluormethoxy)phenyl)amino]carbonyl)amino]-1-[4-(trifluormethyl)benzyl]-1H-imidazol-2-carboxamid (Beispiel 124) werden unter Argon in 3.2 ml absolutem DMF gelöst und mit wenigen Kristallen DMAP und 647 mg (892 µl, 6.4 mmol) Triethylamin versetzt. Unter Eiskühlung werden langsam 755 mg (400 µl, 4.8 mmol) Bromacetylchlorid zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 1.5 h bei RT gerührt und dann in kalte
- 10 gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten Extrakte werden einmal mit Wasser und dreimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 1 g (100 % d. Th.)

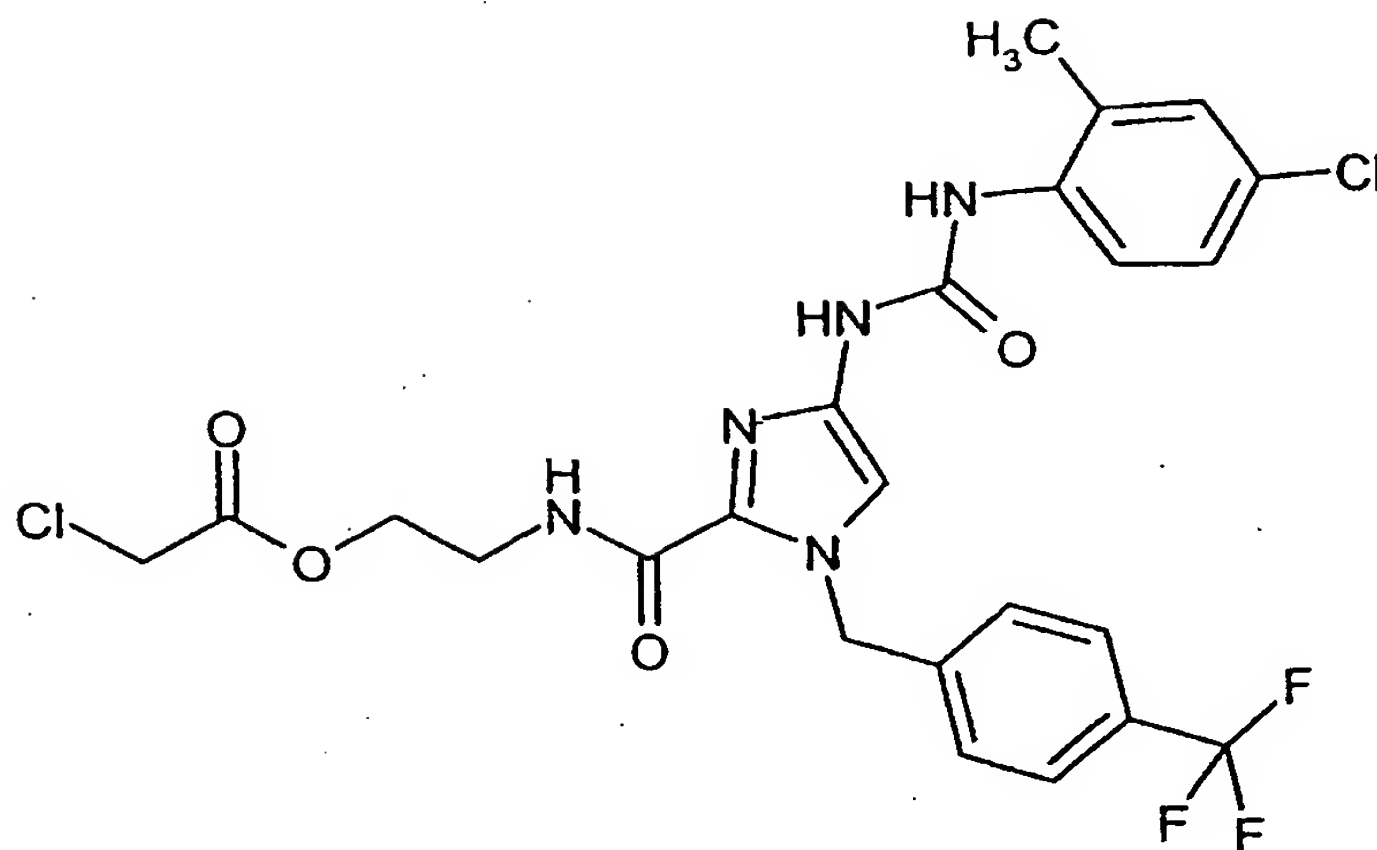
LC-MS (Methode 5): $R_t = 2.86$ min.

- 15 MS (ESI⁺): $m/z = 608$ [M+H]⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.15$ (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.35 (tr, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.3 (s, 2H), 4.35 (tr, 2H), 3.5 (q, 2H) ppm.

Beispiel 26A

- 20 2-[(4-[(4-Chlor-2-methylphenyl)amino]carbonyl)amino]-1-[4-(trifluormethyl)benzyl]-1H-imidazol-2-yl}carbonyl)amino]ethylchloracetat



Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 25A aus 4-(((4-Chlor-2-methylphenyl)-amino]carbonyl)amino)-N-(2-hydroxyethyl)-1-[4-(trifluormethyl)benzyl]-1H-imidazol-2-carboxamid (Beispiel 123). Ausbeute: 937 mg (100 % d. Th.)

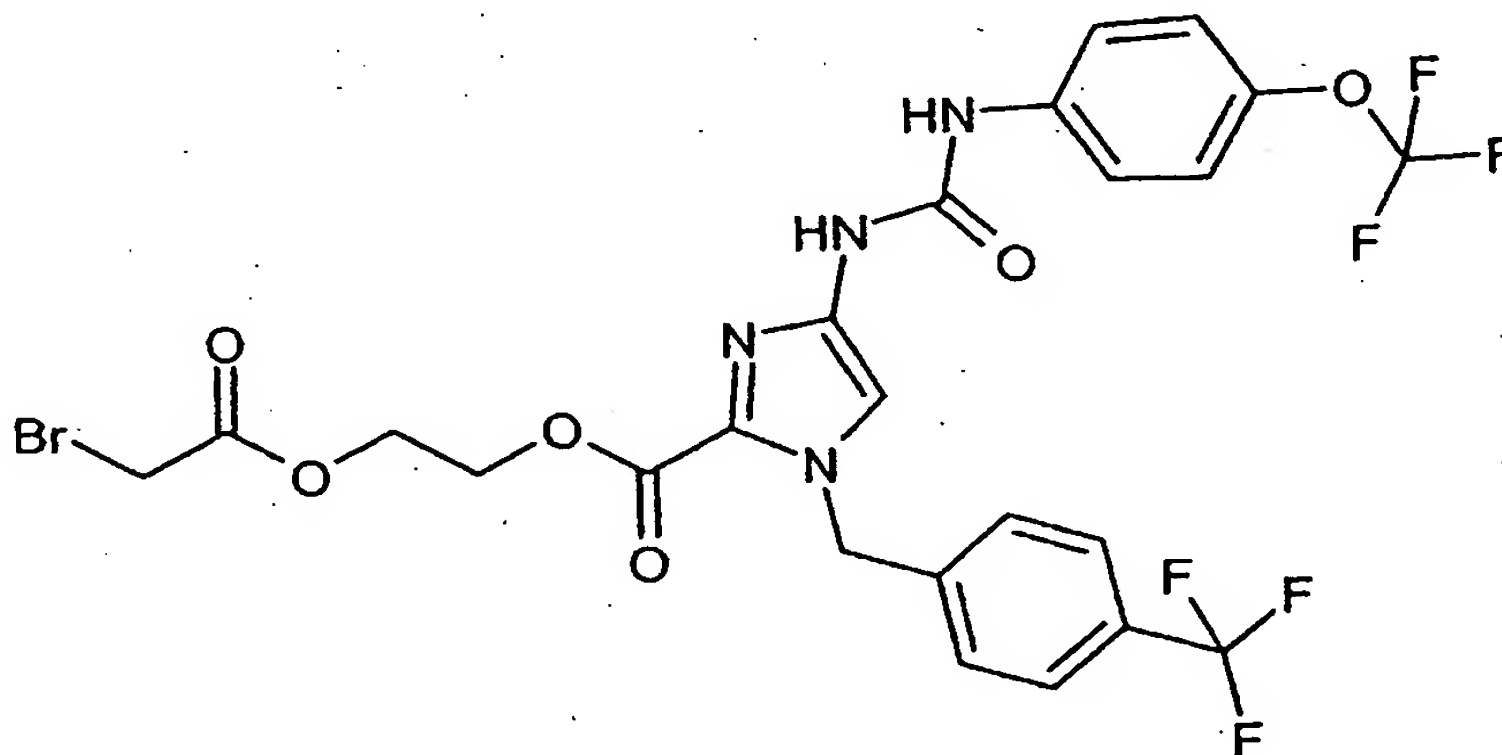
5 LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.80$ min.

MS (ESI⁺): $m/z = 572$ [M+H]⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.25$ (s, 1H), 8.35 (s breit, 2H), 7.9 (d, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.3 (s, 2H), 4.25 (tr, 2H), 3.5 (q, 2H), 2.25 (s, 3H) ppm.

10 Beispiel 27A

2-[(2-Bromacetyl)oxy]ethyl-4-[[[4-(trifluormethoxy)phenyl]amino]carbonyl]amino]-1-[4-(trifluormethyl)benzyl]-1H-imidazol-2-carboxylat



Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 24A aus 2-Hydroxyethyl-4-[[[4-(trifluormethoxy)phenyl]amino]carbonyl]amino]-1-[4-(trifluormethyl)benzyl]-1H-imidazol-2-carboxylat (Beispiel 126). Ausbeute: 834 mg (85 % d. Th.)

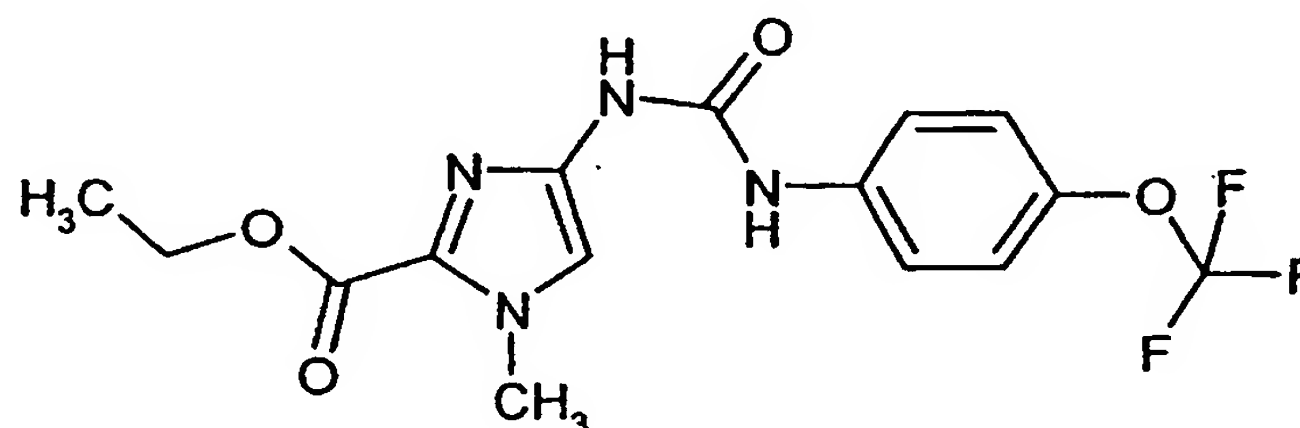
LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.69$ min.

MS (ESI⁺): $m/z = 653$ [M+H]⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.15$ (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 5.7 (s, 2H), 4.4 (m, 4H), 4.35 (s, 2H) ppm.

5 Beispiel 28A

1-Methyl-4-[(4-(trifluormethoxy)phenyl)amino]carbonylamino]-1H-imidazol-2-carbonsäureethylester



- 1.22 g (3.61 mmol) 4-Amino-1-methyl-1H-imidazol-2-carbonsäureethylester (Synthese analog
10 Beispiel 4A Stufe 3 oder auch gemäß Tetrahedron Lett. 2003, 44, 1607 und dort zitierter Literatur) werden in 50 ml THF unter Argon mit 1.46 g (7.21 mmol) 4-(Trifluormethoxy)phenylisocyanat versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und chromatographisch gereinigt.

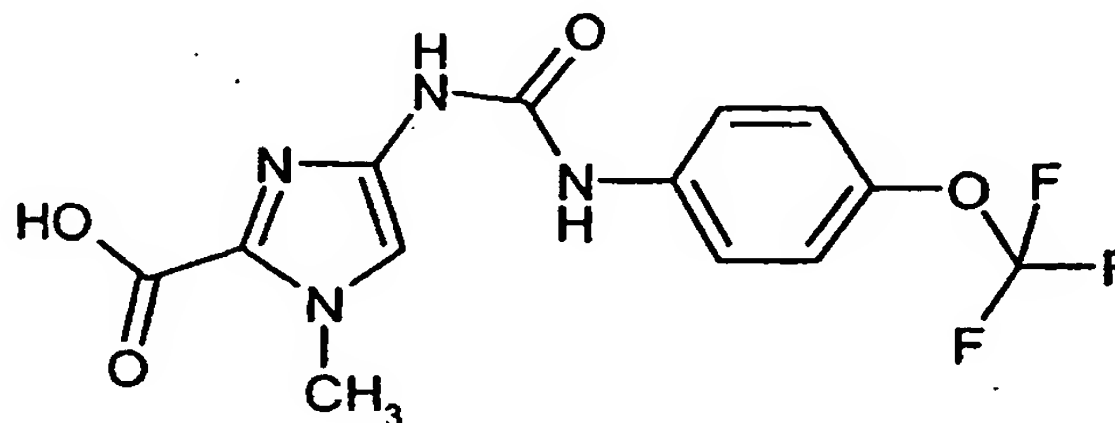
Ausbeute: 860 mg (62 % d. Th.)

- 15 LC-MS (Methode 5): $R_t = 2.41$ min.

MS (ESI⁺): $m/z = 373$ [M+H]⁺

Beispiel 29A

1-Methyl-4-[(4-(trifluormethoxy)phenyl)amino]carbonylamino]-1H-imidazol-2-carbonsäure



- 20 835 mg (2.13 mmol) 1-Methyl-4-[(4-(trifluormethoxy)phenyl)amino]carbonylamino]-1H-imidazol-2-carbonsäureethylester (Beispiel 28A) werden in 5 ml Ethanol und 12 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Unter Eiskühlung werden 2 ml (25 mmol) 50%ige wässrige

Natronlauge-Lösung zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann unter Eiskühlung mit 1N Salzsäure sauer gestellt. Die Lösung wird mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird durch präparative HPLC gereinigt.

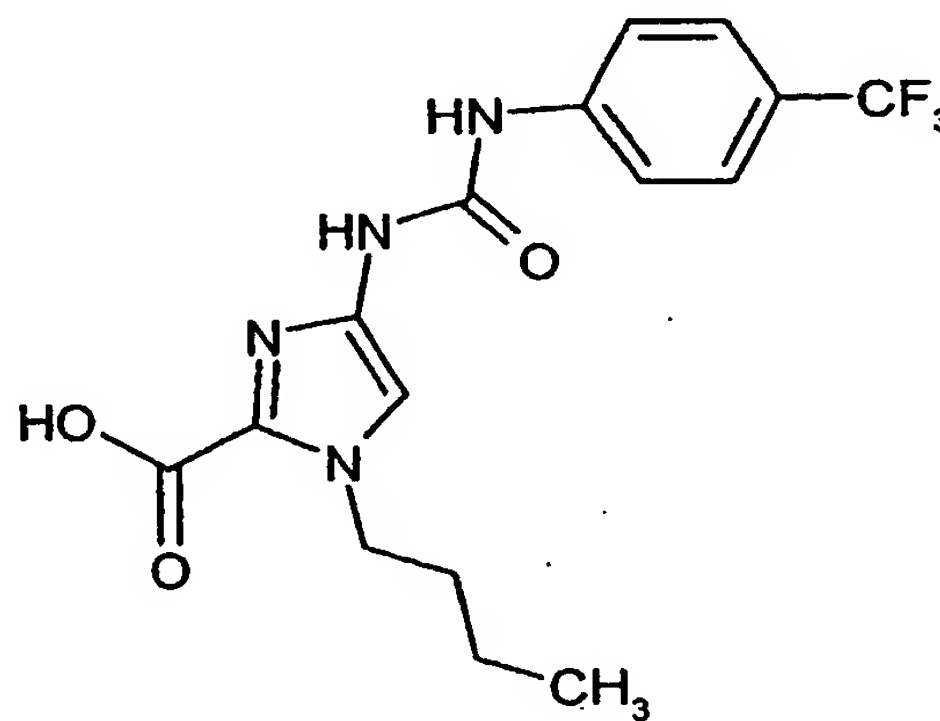
5 Ausbeute: 346 mg (44 % d. Th.).

LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.62$ min.

MS (ESI⁺): $m/z = 345$ [M+H]⁺

Beispiel 30A

1-Butyl-4-[(4-(trifluormethyl)phenyl)amino]carbonylamino]-1H-imidazol-2-carbonsäure



10

Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 4A.

Ausbeute: 1.71 g (98 % d. Th.)

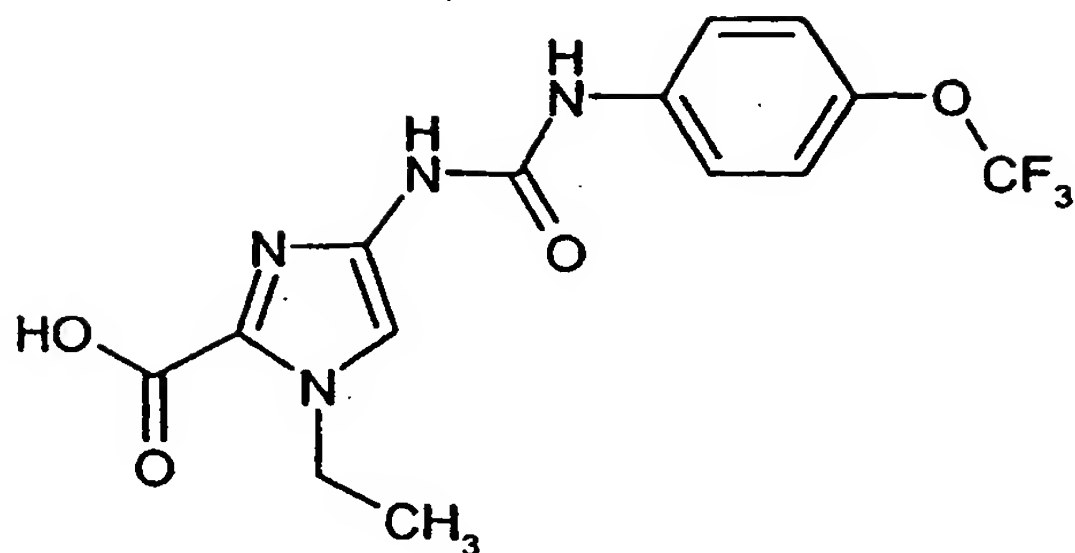
LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.13$ min.

MS (ESI⁺): $m/z = 371$ [M+H]⁺

15 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.30$ (bs, 1H), 9.03 (bs, 1H), 7.64 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 4.35 (t, 2H), 1.68 (quint, 2H), 1.26 (sext, 2H), 0.89 (t, 3H).

Beispiel 31A

1-Ethyl-4-[(4-(trifluormethoxy)phenyl)amino]carbonylamino]-1H-imidazol-2-carbonsäure



Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 4A.

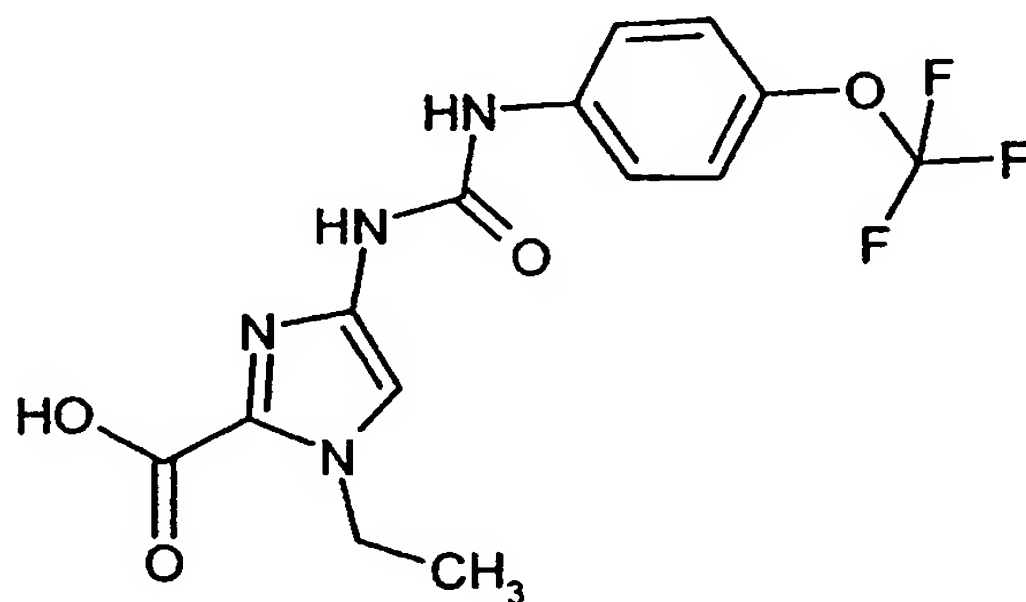
LC-MS (Methode 5): $R_t = 1.94$ min.

MS (ESI⁺): $m/z = 359$ [M+H]⁺

- 5 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10.3$ (bs, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 4.45 (q, 2H), 1.33 (t, 3H).

Beispiel 32A

1-(Ethyl)-4-[(4-(trifluoromethoxy)phenyl)amino]carbonylamino-1H-imidazol-2-carbonsäure



- 10 Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 4A.

Ausbeute: 2 g (91 % d. Th.)

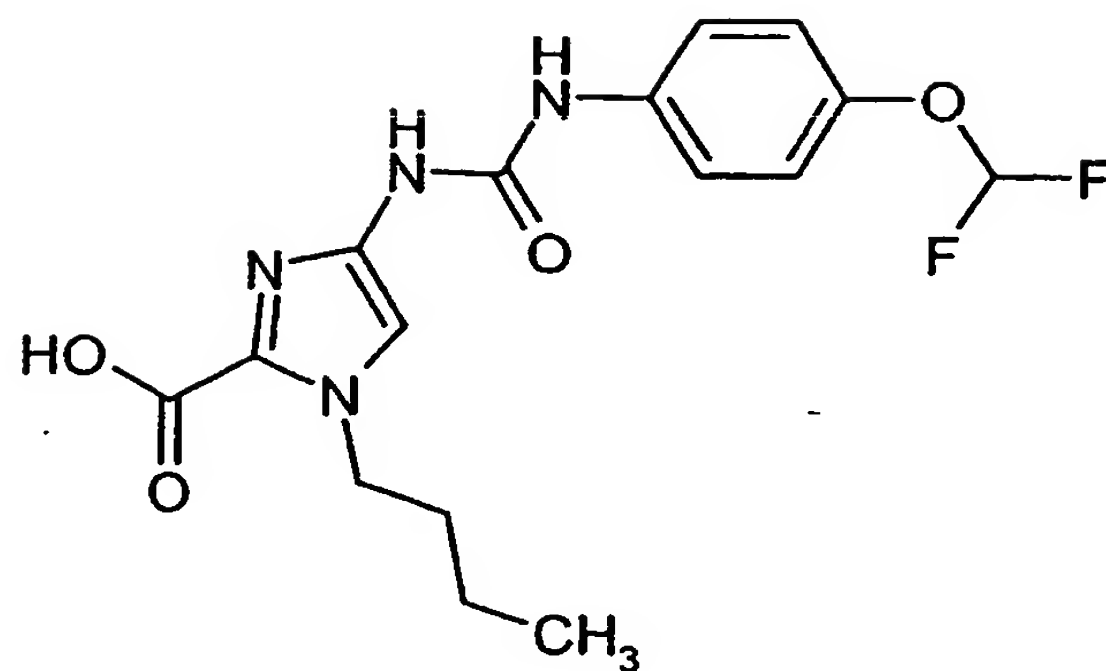
HPLC (Methode 11): $R_t = 4.00$ min.

MS (ESI⁺): $m/z = 359$ [M+H]⁺

- 15 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10.5$ (s breit, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.15 (d, 2H), 4.45 (q, 2H), 1.35 (t, 3H) ppm.

Beispiel 33A

1-(Butyl)-4-[(4-(difluoromethoxy)phenyl)amino]carbonylamino-1H-imidazol-2-carbonsäure



Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 4A.

Ausbeute: 1.06 g (71 % d. Th.)

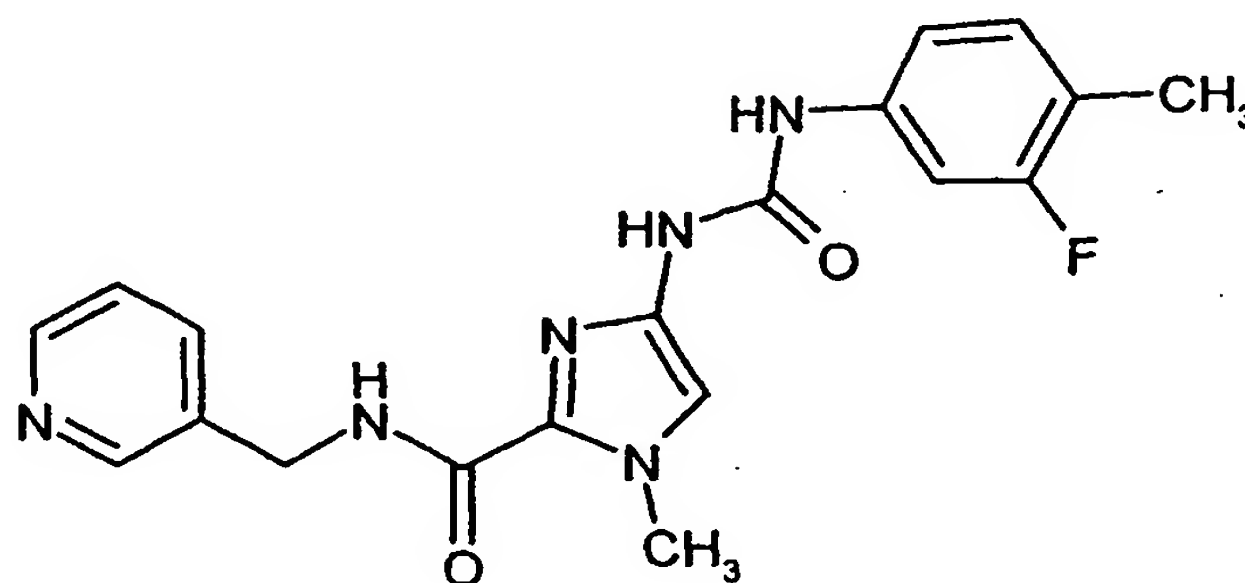
HPLC (Methode 11): $R_t = 4.05$ min.

5 MS (ESI⁺): $m/z = 369$ [M+H]⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11.1$ (s breit, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.1 (t, 1H, $J_{\text{HF}} = 75$ Hz), 7.05 (m, 3H), 4.5 (t, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.3 (m, 2H), 0.9 (t, 3H) ppm.

Ausführungsbeispiele**Beispiel 1**

4-({[(3-Fluor-4-methylphenyl)amino]carbonyl}amino)-1-methyl-N-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-imidazol-2-carboxamid



5

60 mg (0.2 mmol) 4-({[(4-Methyl-3-fluorphenyl)amino]carbonyl}amino)-1-methyl-1H-imidazol-2-carbonsäure (Beispiel 18A) werden in 4 ml DMF gelöst, mit 150 mg (0.39 mmol) HATU und 36 mg (0.3 mmol) DMAP versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Lösung werden 43 mg (0.39 mmol) (Pyridin-3-ylmethyl)amin getropft und über Nacht gerührt. Die
10 Reaktionsmischung wird durch präparative HPLC gereinigt.

Ausbeute: 61 mg (81 % d. Th.)

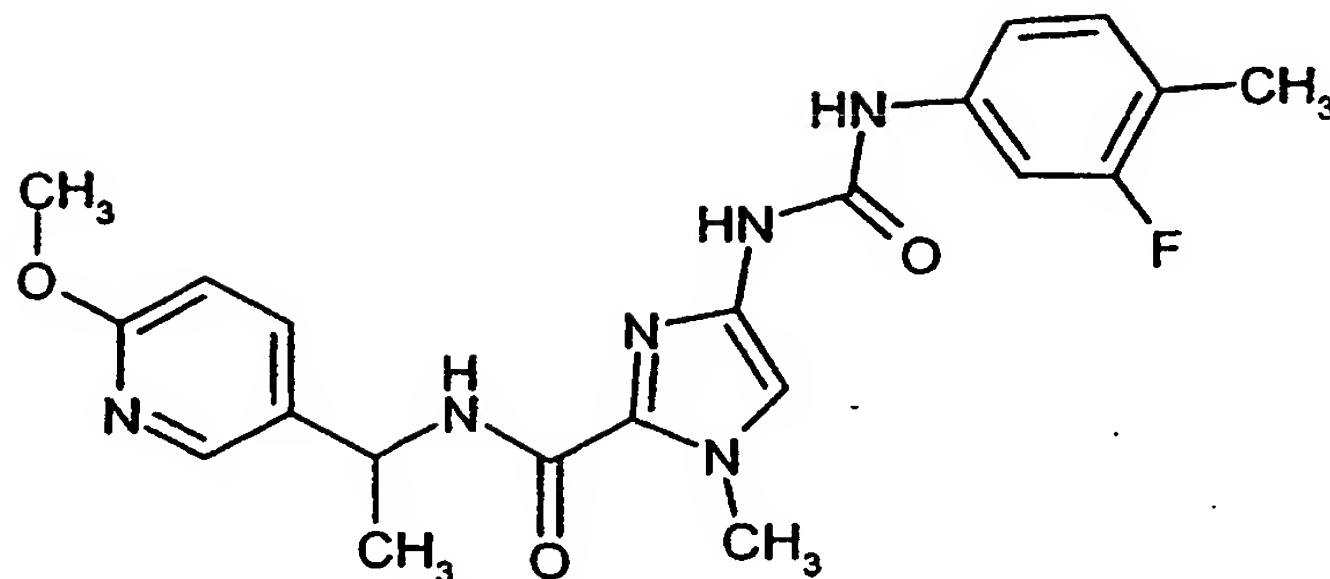
LC-MS (Methode 8): $R_t = 2.04$ min.

MS (ESI⁺): $m/z = 383$ [M+H]⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.82$ (s, 1H), 9.00 (t, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.02 (dd, 1H), 4.60 (d, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.15 (s, 3H) ppm.
15

Beispiel 2

4-({[(3-Fluor-4-methylphenyl)amino]carbonyl}amino)-N-[1-(6-methoxypyridin-3-yl)ethyl]-1-methyl-1H-imidazol-2-carboxamid



- 60 mg (0.2 mmol) 4-({[(4-Methyl-3-fluorophenyl)amino]carbonyl}amino)-1-methyl-1H-imidazol-2-carbonsäure (Beispiel 18A) werden in 4 ml DMF gelöst, mit 150 mg (0.39 mmol) HATU und 36 mg (0.3 mmol) DMAP versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Lösung werden 60 mg (0.39 mmol) [1-(6-Methoxypyridin-3-yl)ethyl]amin getropft und über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird durch präparative HPLC gereinigt. Die richtigen Fraktionen werden im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 71 mg (85 % d. Th.)

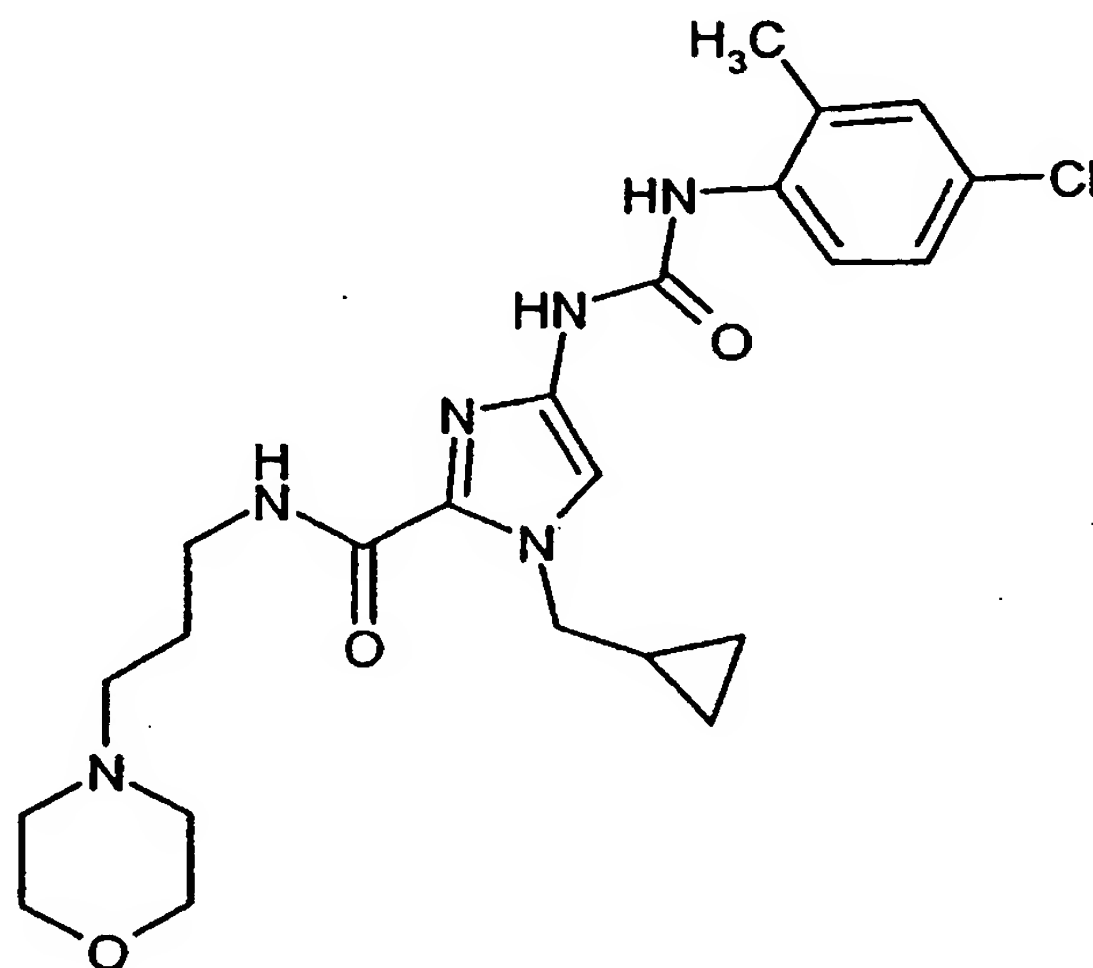
LC-MS (Methode 8): $R_t = 2.88$ min.

- 10 MS (ESI⁺): $m/z = 427$ [M+H]⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.20$ (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.07 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.49 (d, 3H) ppm.

Beispiel 3

- 15 4-({[(4-Chlor-2-methylphenyl)amino]carbonyl}amino)-1-(cyclopropylmethyl)-N-(3-morpholin-4-ylpropyl)-1H-imidazol-2-carboxamid



34.8 mg (0.1 mmol) 4-({[(4-Chlor-2-methylphenyl)amino]carbonyl}amino)-1-(cyclopropylmethyl)-1H-imidazol-2-carbonsäure (Beispiel 4A) werden in 0.3 ml DMF gelöst, mit 39.7 mg (0.1 mmol) HBTU und 10.12 mg (14 μ l; 0.1 mmol) Triethylamin versetzt und 30 Minuten bei
 5 Raumtemperatur gerührt. Diese Lösung wird zu einer Lösung von 28.8 mg (0.2 mmol) (3-Morpholin-4-ylpropyl)amin in 0.1 ml DMF gegeben und über Nacht geschüttelt. Nach Filtration wird die Reaktionsmischung durch präparative HPLC gereinigt (Säule: Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleodur C18 Gravity, 5 μ m; Flussrate: 25 ml/min; Eluent A: Acetonitril, Eluent B: Wasser + 0.1% konz. wässrige Ammoniaklösung, Gradient: 0 min 10%A, 2.00 min 10%A, 6.00 min 90%A,
 10 7.00 min 90%A, 7.10 min 10%A, 8 min 10%A; Laufzeit: ca. 10 min pro Trennung; Wellenlänge: 220 nm). Die richtigen Fraktionen werden im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 32 mg (67 % d. Th.)

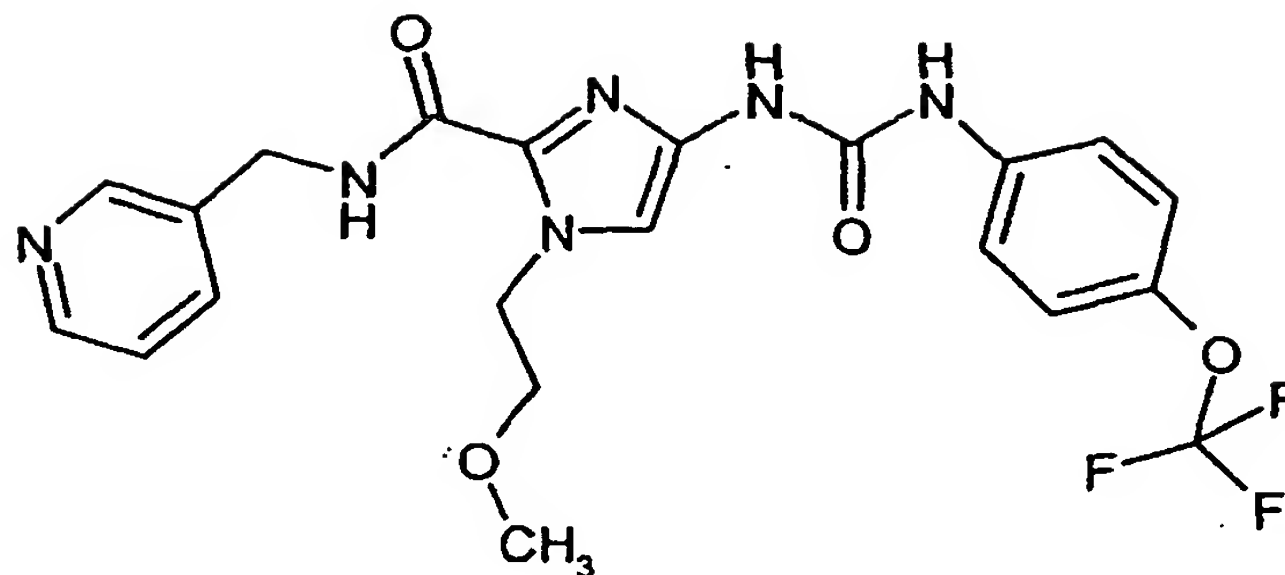
LC-MS (Methode 2): R_t = 1.66 min.

MS (ESI⁺): m/z = 475 [M+H]⁺

15 ¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 9.1 (s, 1H), 8.7 – 8.0 (s sehr breit, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 4.25 (d, 2H), 3.6 (tr, 4H), 3.25 (q, 2H), 2.3 (m, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.65 (quintett, 2H), 1.25 (m, 1H), 0.5 (q, 2H), 0.35 (q, 2H) ppm.

Beispiel 4

1-(2-Methoxyethyl)-N-(pyridin-3-ylmethyl)-4-([4(trifluormethoxy)phenyl]amino)carbonyl)-
 20 amino]-1H-imidazol-2-carboxamid



38.8 mg (0.1 mmol) 1-(2-Methoxyethyl)-4-[[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino}carbonyl]amino]-1H-imidazol-2-carbonsäure (Beispiel 9A) werden in 0.4 ml DMF gelöst, mit 81 mg (0.5 mmol) N,N-Carbonyldiimidazol versetzt und 50 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 18 µl
5 (18 mg; 1 mmol) Wasser zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 21.6 mg (0.2 mmol) 3-Picolylamin wird 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration wird die Reaktionsmischung durch präparative HPLC gereinigt (Säule: Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleodur C18 Gravity, 5 µm; Flussrate: 25 ml/min; Eluent A: Acetonitril, Eluent B: Wasser + 0.1% konz. wässrige Ammoniaklösung, Gradient: 0 min 10%A, 2.00 min 10%A, 6.00
10 min 90%A, 7.00 min 90%A, 7.10 min 10%A, 8 min 10%A; Laufzeit: ca. 10 min. pro Trennung; Wellenlänge: 220 nm). Die richtigen Fraktionen werden im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 15.8 mg (33 % d. Th.)

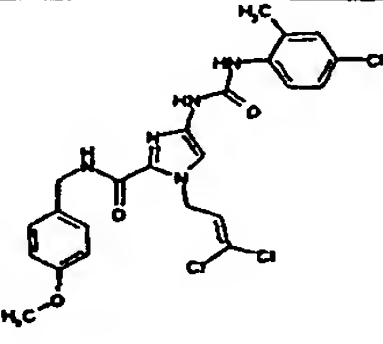
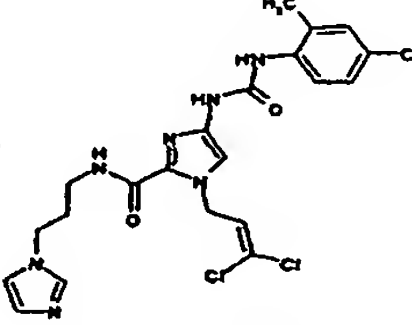
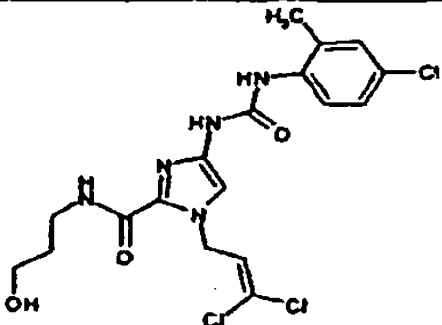
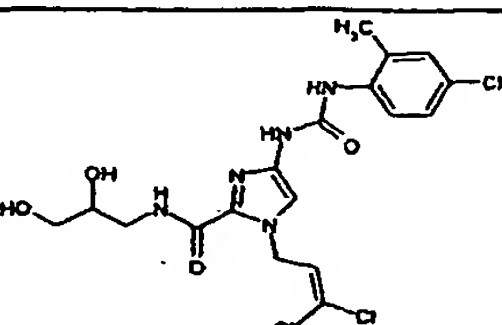
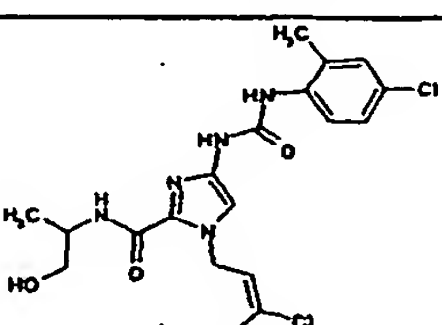
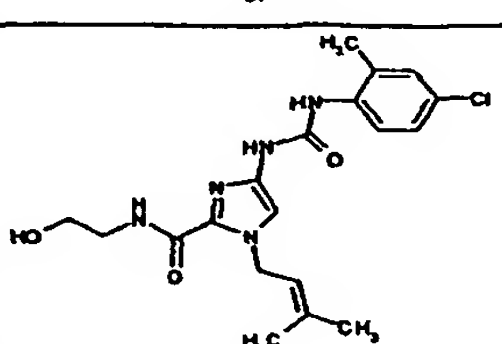
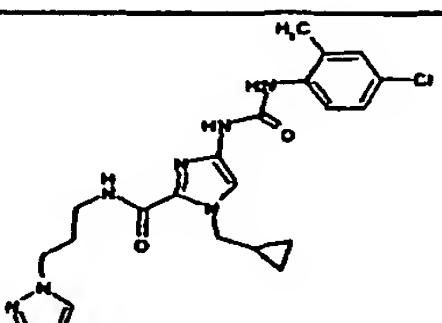
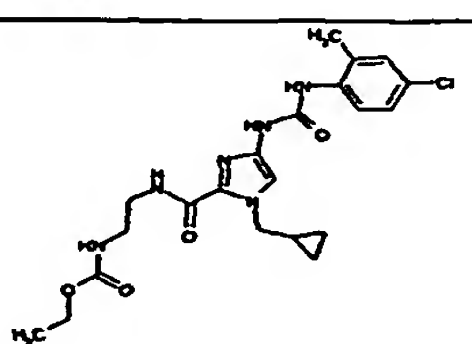
LC-MS (Methode 5): $R_t = 1.87$ min.

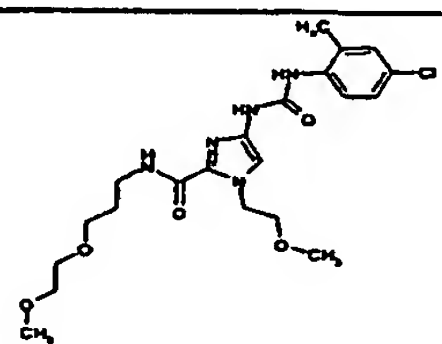
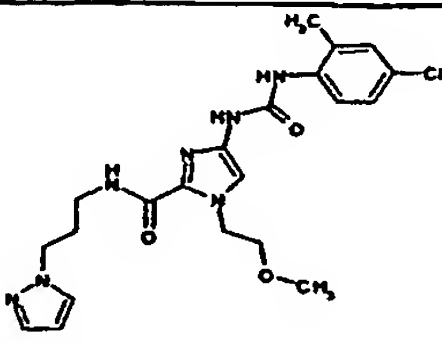
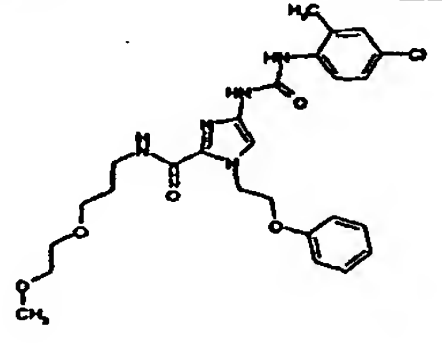
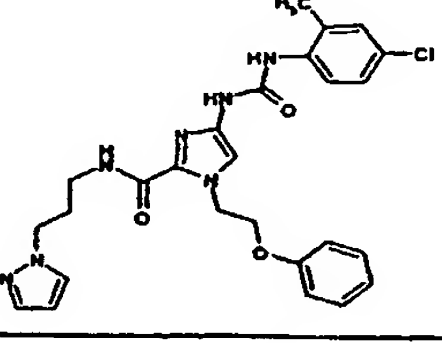
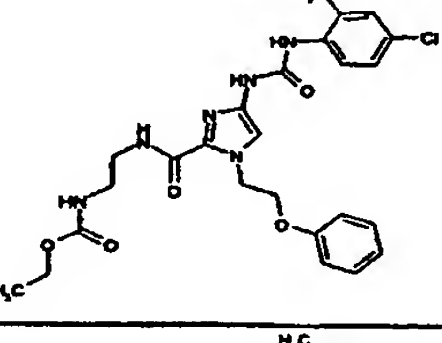
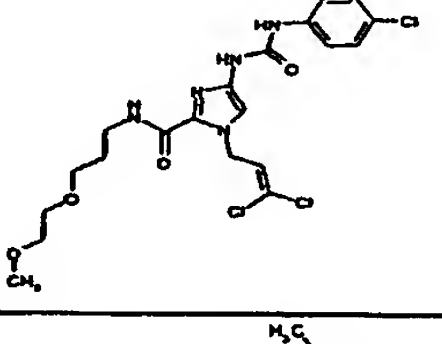
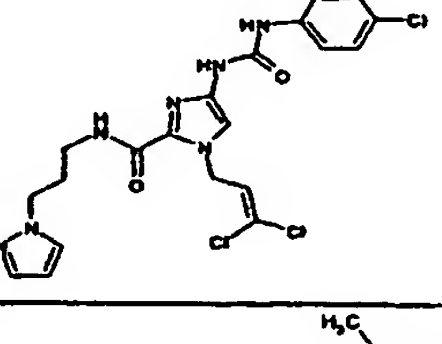
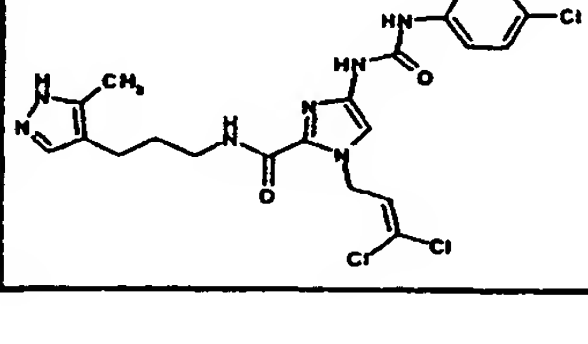
MS (ESI⁺): $m/z = 479$ [M+H]⁺

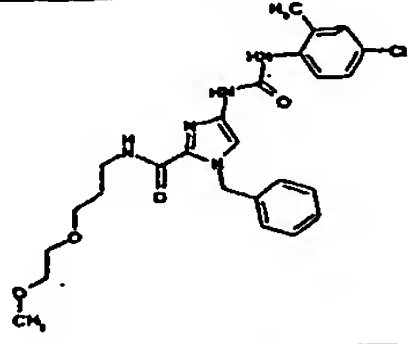
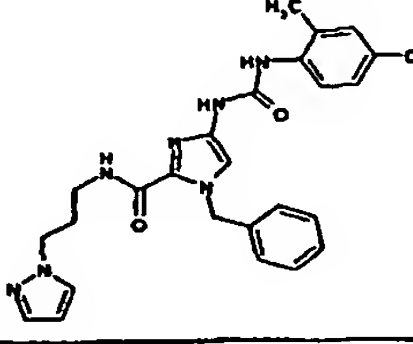
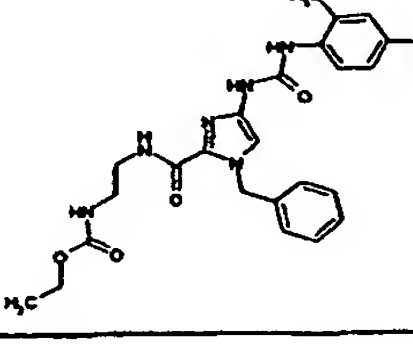
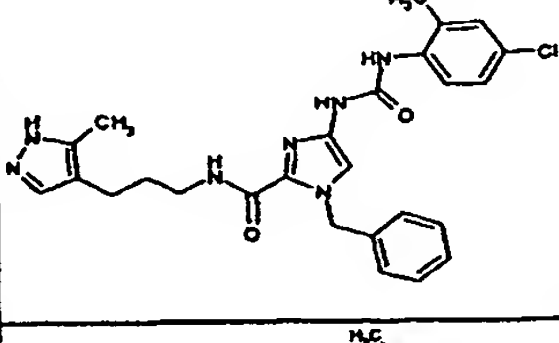
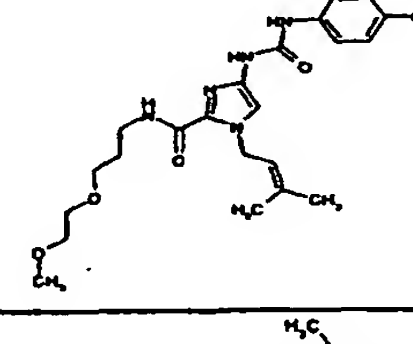
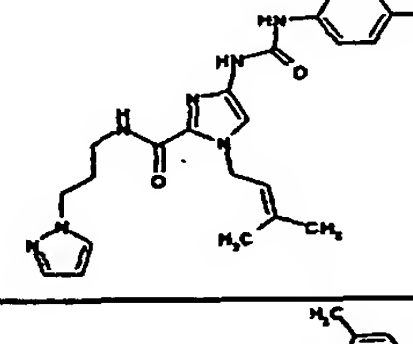
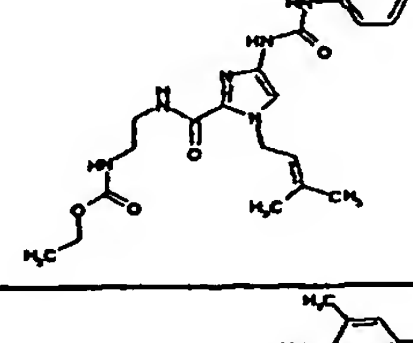
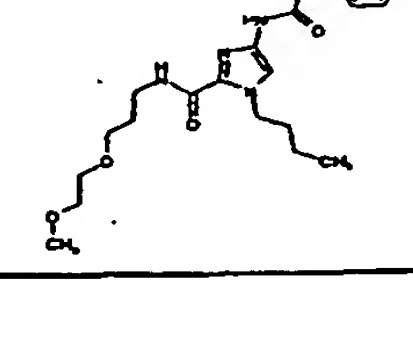
15 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.1$ (s, 1H), 8.8 (tr, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.7(d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.3 (m, 3H), 4.55 (tr, 2H), 4.4 (d, 2H), 3.6 (tr, 2H), 3.25 (s, 3H) ppm.

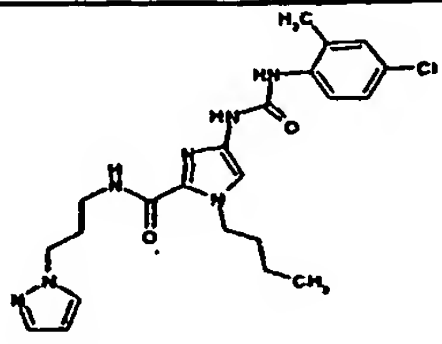
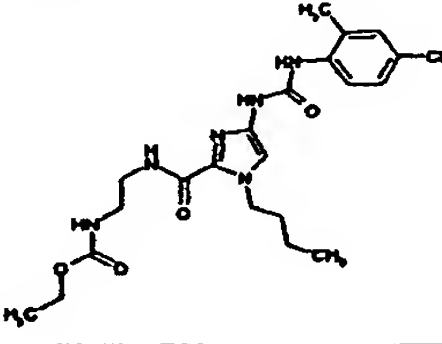
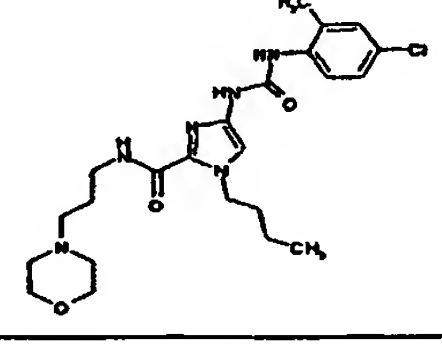
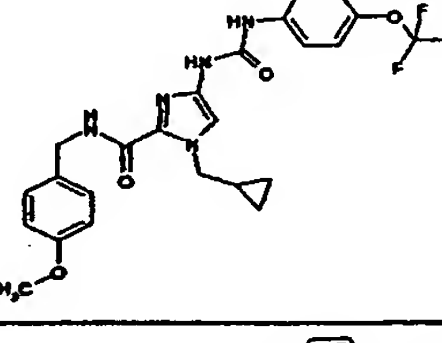
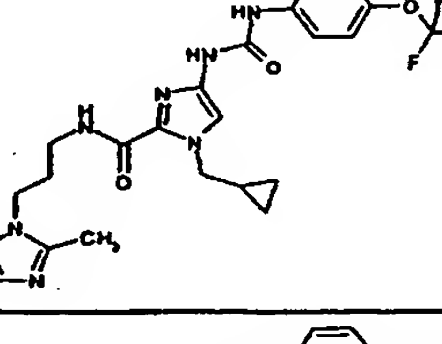
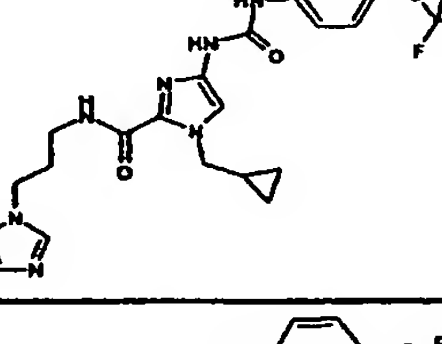
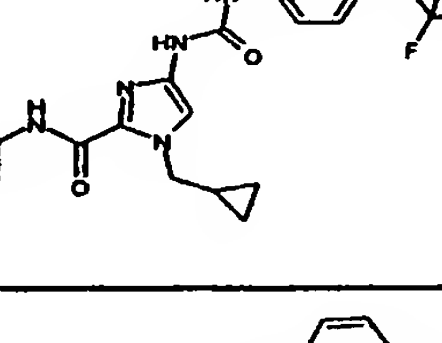
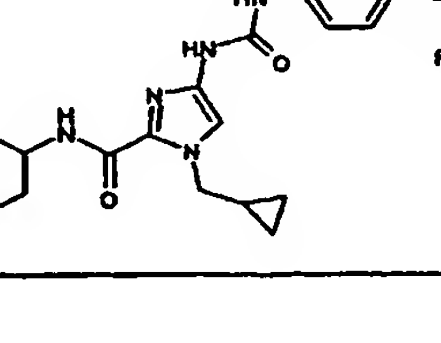
20 Analog zu den Beispielen 3 und 4 werden die in der Tabelle 1 aufgeführten Beispiel 5 bis 121 hergestellt.

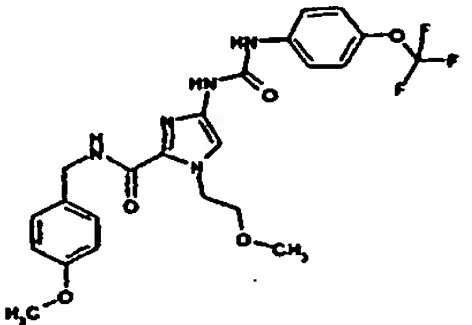
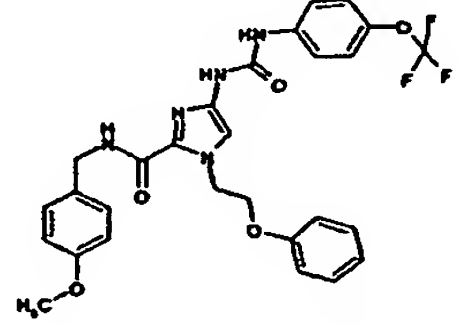
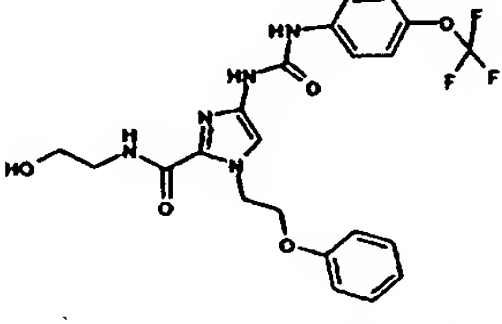
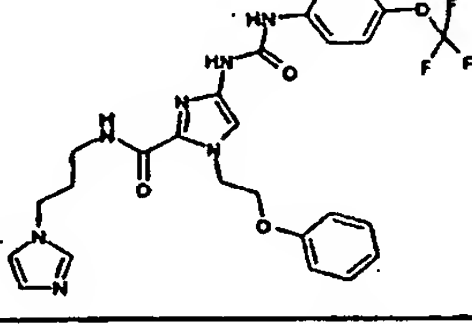
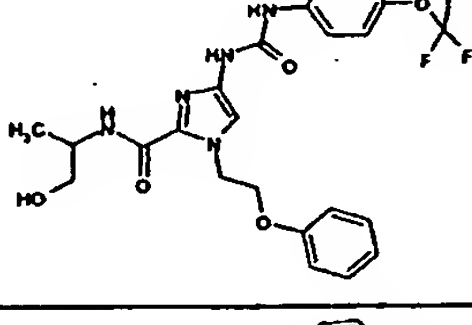
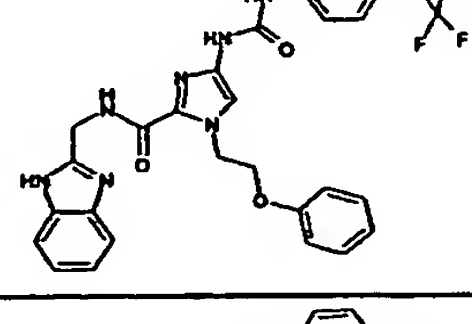
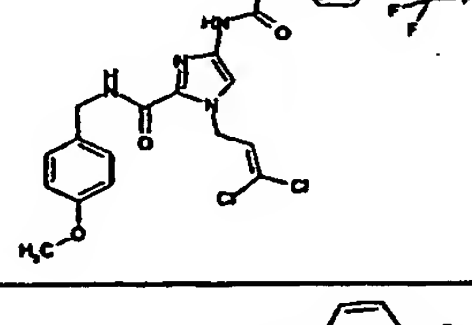
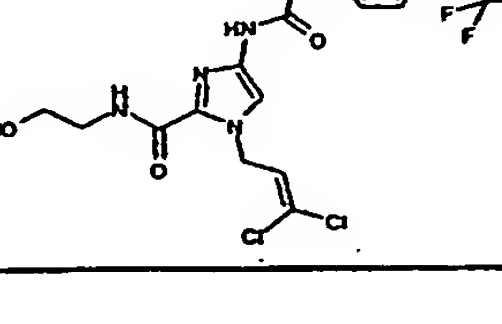
Tabelle 1

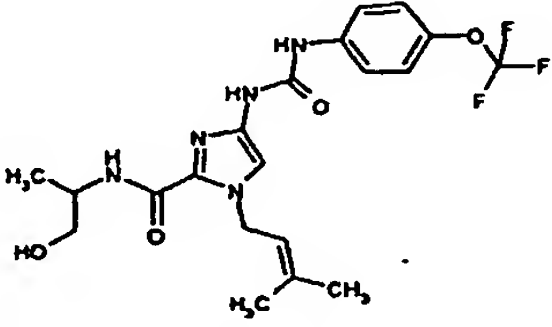
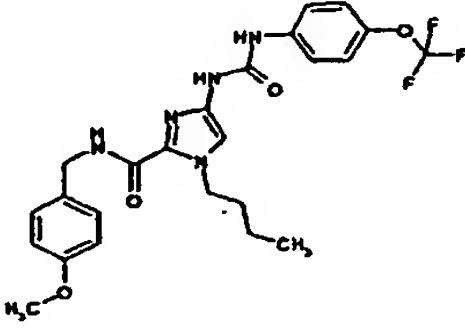
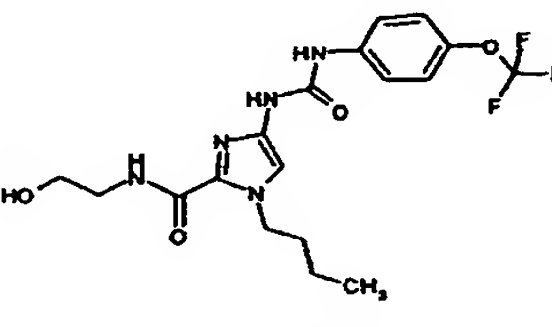
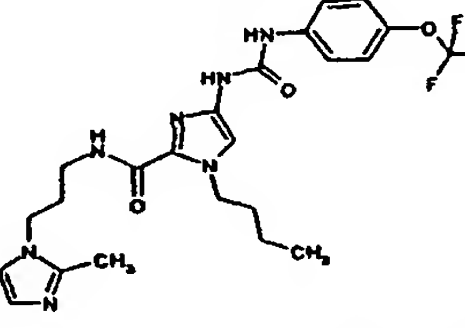
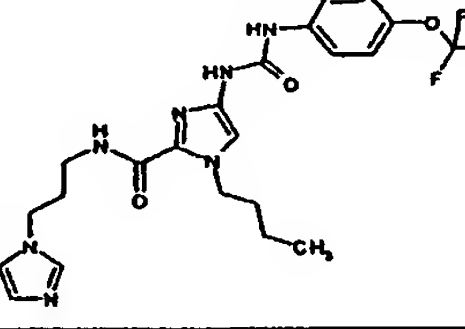
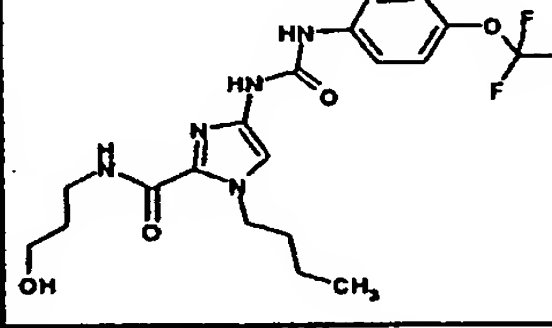
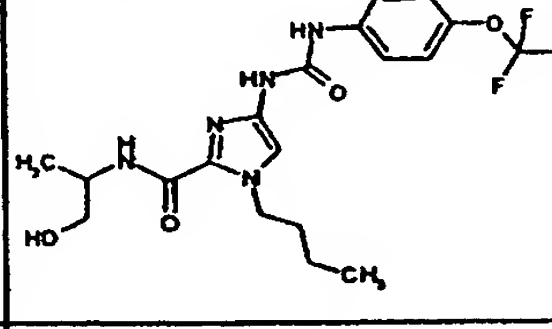
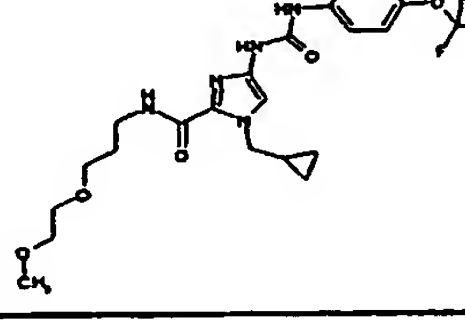
Beispiel-Nr.	Struktur	Molmasse	MS (EI) [M+H] ⁺	LC-MS Retentions- zeit [min] (Methode)	Ausgangs- verbindung	Herstellung analog zu Beispiel Nr.	Ausbeute [mg] (% d. Th.)
5		522,82	522	2,85 (2)	Beispiel 16A	3	26 (50)
6		510,81	510	1,82 (2)	Beispiel 16A	3	22 (43)
7		460,75	460	2,29 (2)	Beispiel 16A	3	20 (43)
8		476,75	476	2,13 (2)	Beispiel 16A	3	2,7 (6)
9		460,75	460	2,35 (2)	Beispiel 16A	3	18 (39)
10		405,88	406	2,22 (2)	Beispiel 12A	3	33 (81)
11		455,95	456	2,35 (2)	Beispiel 4A	3	21 (46)
12		462,94	463	2,31 (2)	Beispiel 4A	3	21 (45)

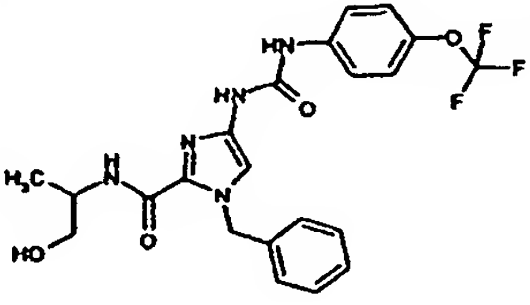
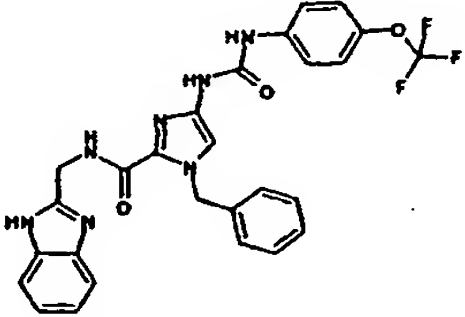
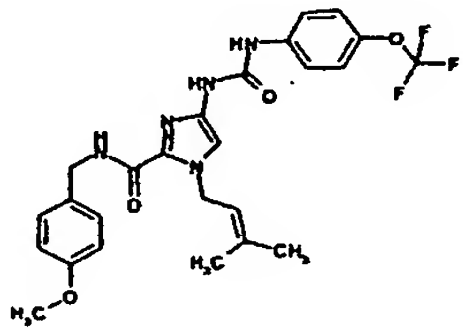
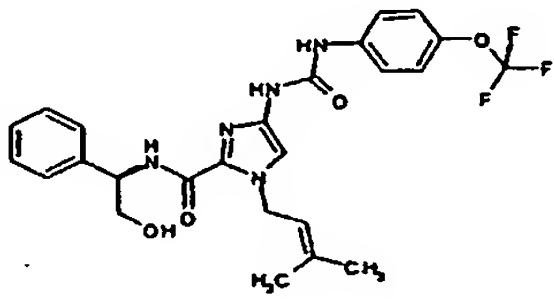
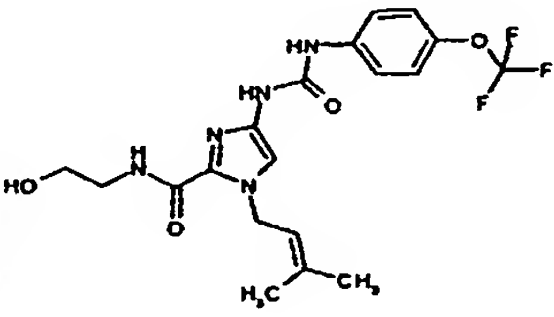
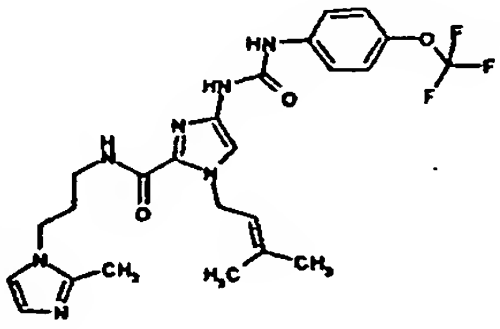
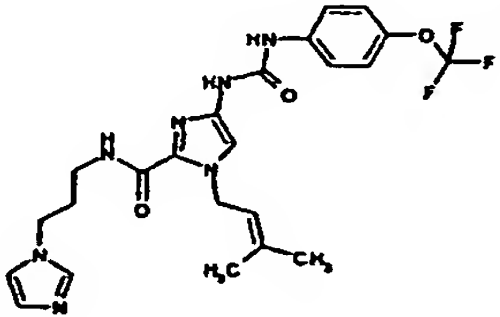
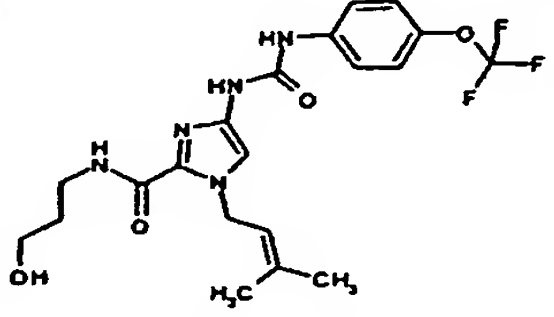
Beispiel-Nr.	Struktur	Molmasse	MS (EI) [M+H] ⁺	LC-MS Retentions- zeit [min] (Methode)	Ausgangs- verbindung	Herstellung analog zu Beispiel Nr.	Ausbeute [mg] (% d. Th.)
13		467,95	468	2,12 (2)	Beispiel 8A	3	29 (62)
14		459,94	460	2,13 (2)	Beispiel 8A	3	22 (48)
15		530,02	531	2,54 (2)	Beispiel 14A	3	19 (36)
16		522,01	523	2,53 (2)	Beispiel 14A	3	17 (33)
17		528,99	529	2,49 (2)	Beispiel 14A	3	16 (30)
18		518,83	518	2,57 (2)	Beispiel 16A	3	8 (15)
19		510,81	510	2,55 (2)	Beispiel 16A	3	28 (55)
20		524,84	524	1,84 (2)	Beispiel 16A	3	25 (48)

Beispiel-Nr.	Struktur	Molmasse	MS (EI) [M+H] ⁺	LC-MS Retentions- zeit [min] (Methode)	Ausgangs- verbindung	Herstellung analog zu Beispiel Nr.	Ausbeute [mg] (% d. Th.)
21		500,00	500	2,49 (2)	Beispiel 10A	3	21 (42)
22		491,98	492	2,48 (2)	Beispiel 10A	3	15 (30)
23		498,97	499	2,45 (2)	Beispiel 10A	3	3,3 (7)
24		506,01	507	2,33 (2)	Beispiel 10A	3	26 (51)
25		477,99	478	2,52 (2)	Beispiel 12A	3	21 (44)
26		469,97	470	2,52 (2)	Beispiel 12A	3	24 (51)
27		476,96	477	2,47 (2)	Beispiel 12A	3	22 (46)
28		465,98	466	2,47 (2)	Beispiel 6A	3	26 (56)

Beispiel-Nr.	Struktur	Molmasse	MS (EI) [M+H] ⁺	LC-MS Retentions- zeit [min] (Methode)	Ausgangs- verbindung	Herstellung analog zu Beispiel Nr.	Ausbeute [mg] (% d. Th.)
29		457,96	458	2,47 (2)	Beispiel 6A	3	29 (63)
30		464,95	465	2,42 (2)	Beispiel 6A	3	13 (28)
31		477,01	478	1,78 (2)	Beispiel 6A	3	34 (71)
32		503,48	504	2,75 (2)	Beispiel 5A	3	11 (22)
33		505,50	506	1,93 (2)	Beispiel 5A	3	12 (24)
34		491,47	492	1,90 (2)	Beispiel 5A	3	11 (22)
35		441,41	442	2,22 (2)	Beispiel 5A	3	12 (27)
36		441,41	442	2,28 (2)	Beispiel 5A	3	12 (27)

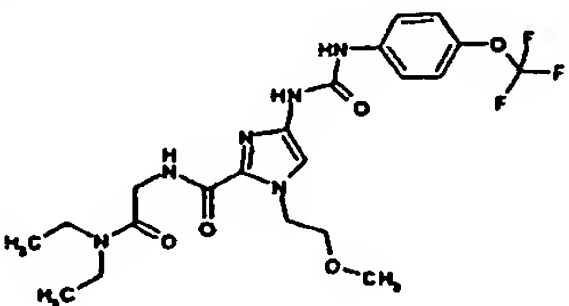
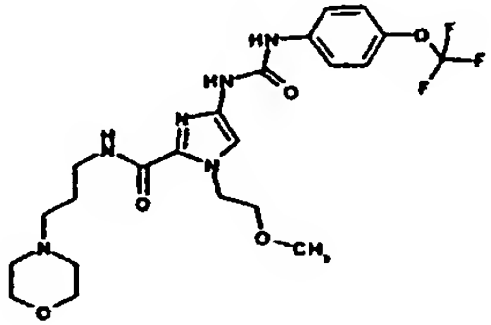
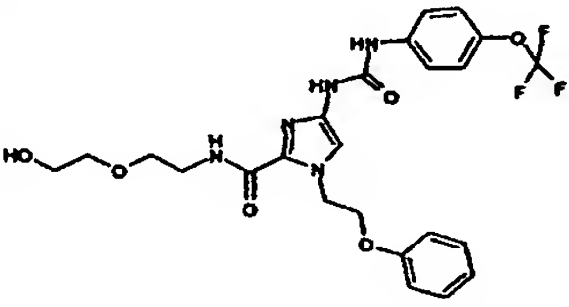
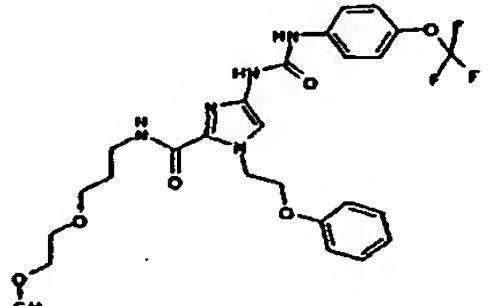
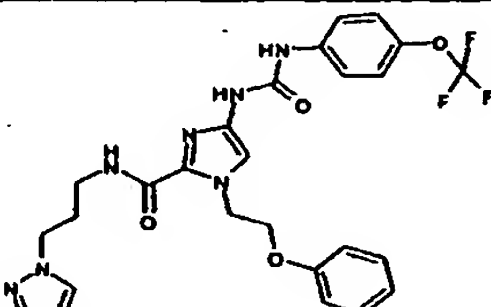
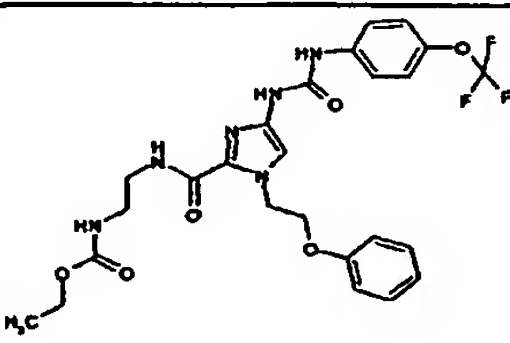
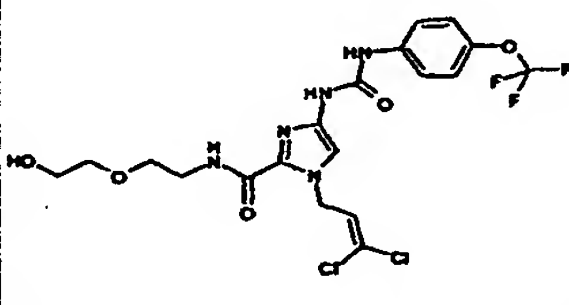
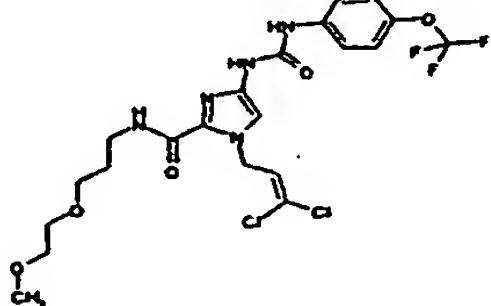
Beispiel-Nr.	Struktur	Molmasse	MS (EI) [M+H] ⁺	LC-MS Retentions- zeit [min] (Methode)	Ausgangs- verbindung	Herstellung analog zu Beispiel Nr.	Ausbeute [mg] (% d. Th.)
37		507,47	508	2,54 (2)	Beispiel 9A	3	28 (55)
38		569,54	570	2,90 (1)	Beispiel 15A	3	28 (49)
39		493,44	494	2,38 (2)	Beispiel 15A	3	23 (47)
40		557,53	558	2,07 (2)	Beispiel 15A	3	25 (45)
41		507,47	508	2,45 (2)	Beispiel 15A	3	26 (51)
42		579,54	580	2,22 (1)	Beispiel 15A	3	33 (57)
43		558,34	558	2,97 (1)	Beispiel 17A	3	12 (21)
44		482,24	482	2,38 (2)	Beispiel 17A	3	22 (46)

Beispiel-Nr.	Struktur	Molmasse	MS (EI) [M+H] ⁺	LC-MS Retentions- zeit [min] (Methode)	Ausgangs- verbindung	Herstellung analog zu Beispiel Nr.	Ausbeute [mg] (% d. Th.)
61		455,44	456	2,46 (1)	Beispiel 13A	3	32 (70)
62		505,49	506	2,88 (1)	Beispiel 7A	3	23 (46)
63		429,40	430	2,32 (1)	Beispiel 7A	3	24 (56)
64		507,51	508	1,95 (1)	Beispiel 7A	3	23 (45)
65		493,49	494	1,91 (1)	Beispiel 7A	3	27 (55)
66		443,42	444	2,35 (1)	Beispiel 7A	3	20 (45)
67		443,42	444	2,41 (1)	Beispiel 7A	3	28 (63)
68		499,49	500	2,49 (1)	Beispiel 5A	3	13 (26)

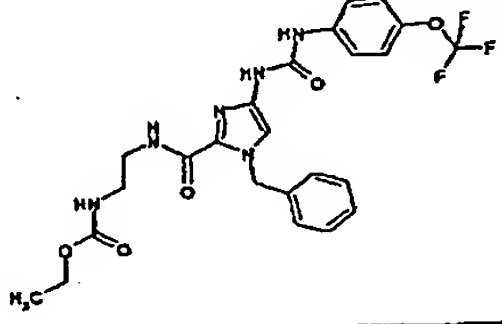
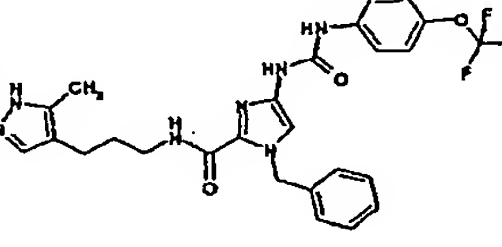
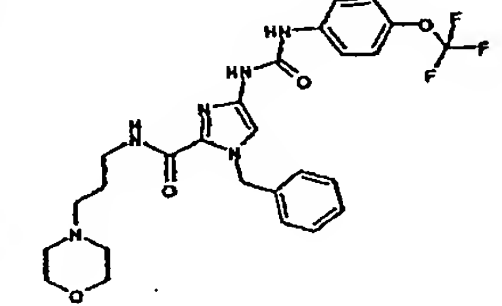
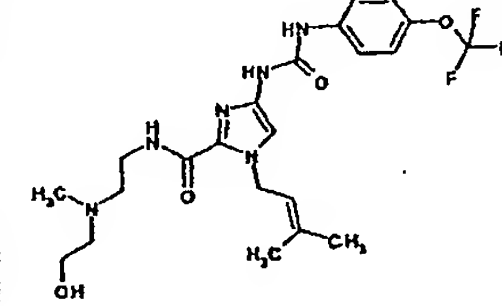
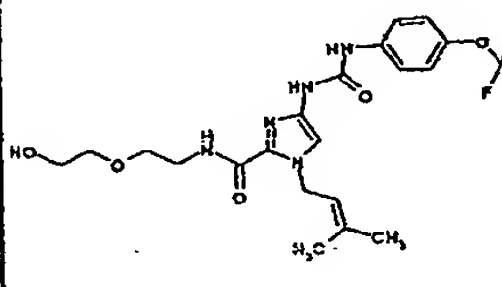
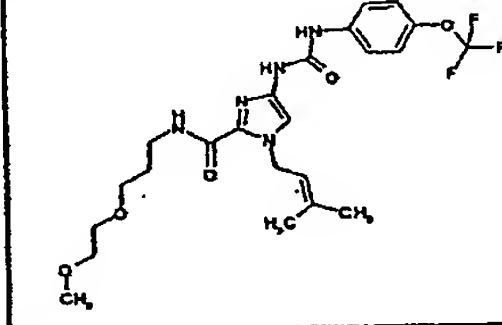
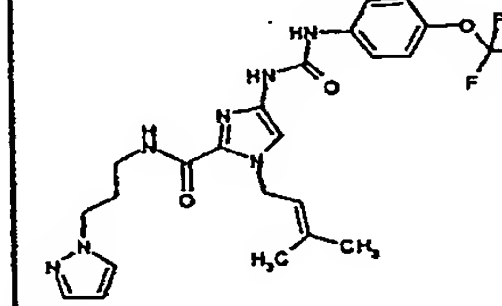
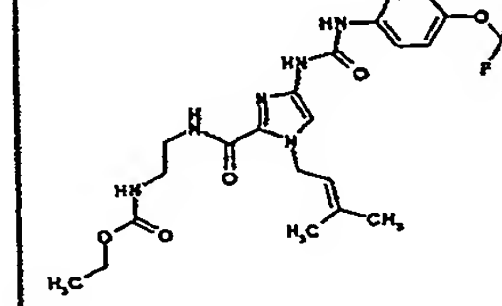
Beispiel-Nr.	Struktur	Molmasse	MS (EI) [M+H] ⁺	LC-MS Retentions- zeit [min] (Methode)	Ausgangs- verbindung	Herstellung analog zu Beispiel Nr.	Ausbeute [mg] (% d. Th.)
53		477,44	478	2,40 (2)	Beispiel 11A	3	25 (52)
54		549,51	550	2,25 (2)	Beispiel 11A	3	34 (62)
55		517,51	518	2,93 (1)	Beispiel 13A	3	27 (52)
56		517,51	518	2,68 (2)	Beispiel 13A	3	30 (58)
57		441,41	442	2,34 (2)	Beispiel 13A	3	12 (27)
58		519,53	520	2,09 (2)	Beispiel 13A	3	22 (42)
59		505,50	506	1,99 (2)	Beispiel 13A	3	34 (67)
60		455,44	456	2,40 (1)	Beispiel 13A	3	38 (83)

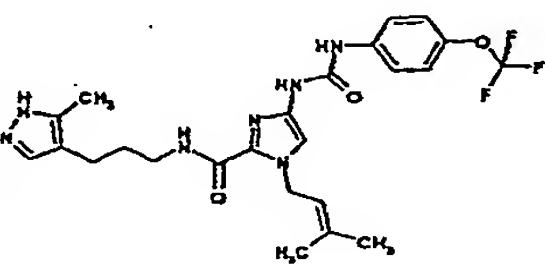
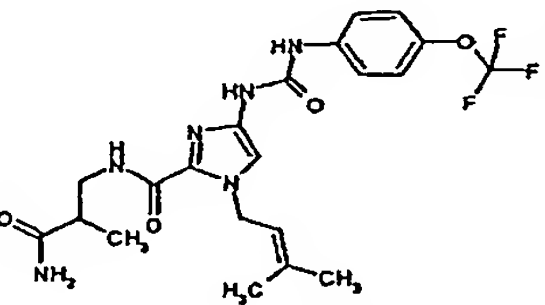
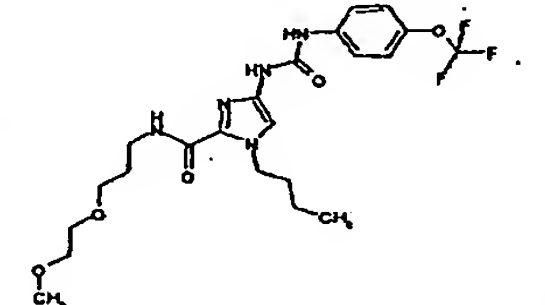
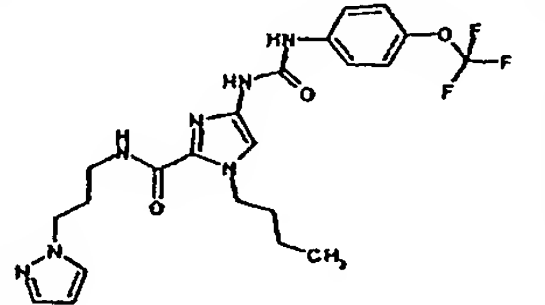
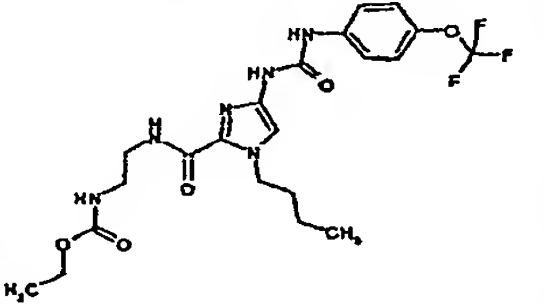
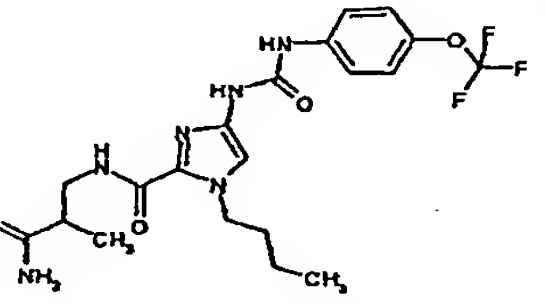
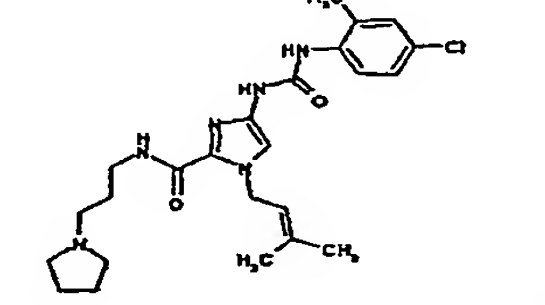
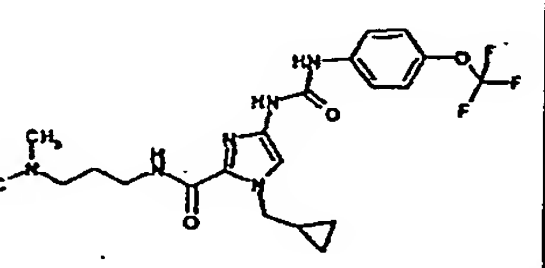
Beispiel-Nr.	Struktur	Molmasse	MS (EI) [M+H] ⁺	LC-MS Retentions- zeit [min] (Methode)	Ausgangs- verbindung	Herstellung analog zu Beispiel Nr.	Ausbeute [mg] (% d. Th.)
61		455,44	456	2,46 (1)	Beispiel 13A	3	32 (70)
62		505,49	506	2,88 (1)	Beispiel 7A	3	23 (46)
63		429,40	430	2,32 (1)	Beispiel 7A	3	24 (56)
64		507,51	508	1,95 (1)	Beispiel 7A	3	23 (45)
65		493,49	494	1,91 (1)	Beispiel 7A	3	27 (55)
66		443,42	444	2,35 (1)	Beispiel 7A	3	20 (45)
67		443,42	444	2,41 (1)	Beispiel 7A	3	28 (63)
68		499,49	500	2,49 (1)	Beispiel 5A	3	13 (26)

Beispiel-Nr.	Struktur	Molmasse	MS (EI) [M+H] ⁺	LC-MS Retentions- zeit [min] (Methode)	Ausgangs- verbindung	Herstellung analog zu Beispiel Nr.	Ausbeute [mg] (% d. Th.)
69		491,47	492	2,49 (1)	Beispiel 5A	3	14 (28)
70		498,46	499	2,46 (1)	Beispiel 5A	3	11 (22)
71		505,50	506	2,34 (1)	Beispiel 5A	3	16 (32)
72		510,51	511	1,84 (1)	Beispiel 5A	3	13 (25)
73		503,48	504	2,26 (1)	Beispiel 9A	3	31 (62)
74		495,46	496	2,28 (1)	Beispiel 9A	3	30 (61)
75		502,45	503	2,25 (1)	Beispiel 9A	3	22 (44)
76		509,49	510	2,12 (1)	Beispiel 9A	3	27 (53)

Beispiel-Nr.	Struktur	Molmasse	MS (EI) [M+H] ⁺	LC-MS Retentions- zeit [min] (Methode)	Ausgangs- verbindung	Herstellung analog zu Beispiel Nr.	Ausbeute [mg] (% d. Th.)
77		500,48	501	2,38 (1)	Beispiel 9A	3	21 (42)
78		514,50	515	1,67 (1)	Beispiel 9A	3	34 (66)
79		537,49	538	2,42 (1)	Beispiel 15A	3	30 (56)
80		565,55	566	2,65 (1)	Beispiel 15A	3	11 (19)
81		557,53	558	2,64 (1)	Beispiel 15A	3	3,5 (6)
82		564,52	565	2,62 (1)	Beispiel 15A	3	5,2 (9)
83		526,30	526	2,43 (1)	Beispiel 17A	3	23 (44)
84		554,35	554	2,69 (1)	Beispiel 17A	3	22 (40)

Beispiel-Nr.	Struktur	Molmasse	MS (EI) [M+H] ⁺	LC-MS Retentions- zeit [min] (Methode)	Ausgangs- verbindung	Herstellung analog zu Beispiel Nr.	Ausbeute [mg] (% d. Th.)
85		546,34	546	2,67 (1)	Beispiel 17A	3	18 (33)
86		560,36	560	2,53 (1)	Beispiel 17A	3	29 (52)
87		523,30	523	2,40 (1)	Beispiel 17A	3	14 (27)
88		551,35	551	2,79 (1)	Beispiel 17A	3	26 (47)
89		565,38	565	1,96 (1)	Beispiel 17A	3	22 (39)
90		507,47	508	2,37 (1)	Beispiel 11A	3	19 (37)
91		535,52	536	2,61 (1)	Beispiel 11A	3	22 (41)
92		527,51	528	2,60 (1)	Beispiel 11A	3	10 (19)

Beispiel-Nr.	Struktur	Molmasse	MS (EI) [M+H] ⁺	LC-MS Retentions- zeit [min] (Methode)	Ausgangs- verbindung	Herstellung analog zu Beispiel Nr.	Ausbeute [mg] (% d. Th.)
93		534,49	535	2,57 (1)	Beispiel 11A	3	15 (28)
94		541,53	542	2,46 (1)	Beispiel 11A	3	23 (42)
95		546,55	547	1,94 (1)	Beispiel 11A	3	14 (26)
96		498,50	499	1,90 (1)	Beispiel 13A	3	19 (38)
97		485,46	486	2,39 (1)	Beispiel 13A	3	14 (29)
98		513,51	514	2,64 (1)	Beispiel 13A	3	31 (60)
99		505,50	506	2,64 (1)	Beispiel 13A	3	27 (53)
100		512,49	513	2,60 (1)	Beispiel 13A	3	10 (20)

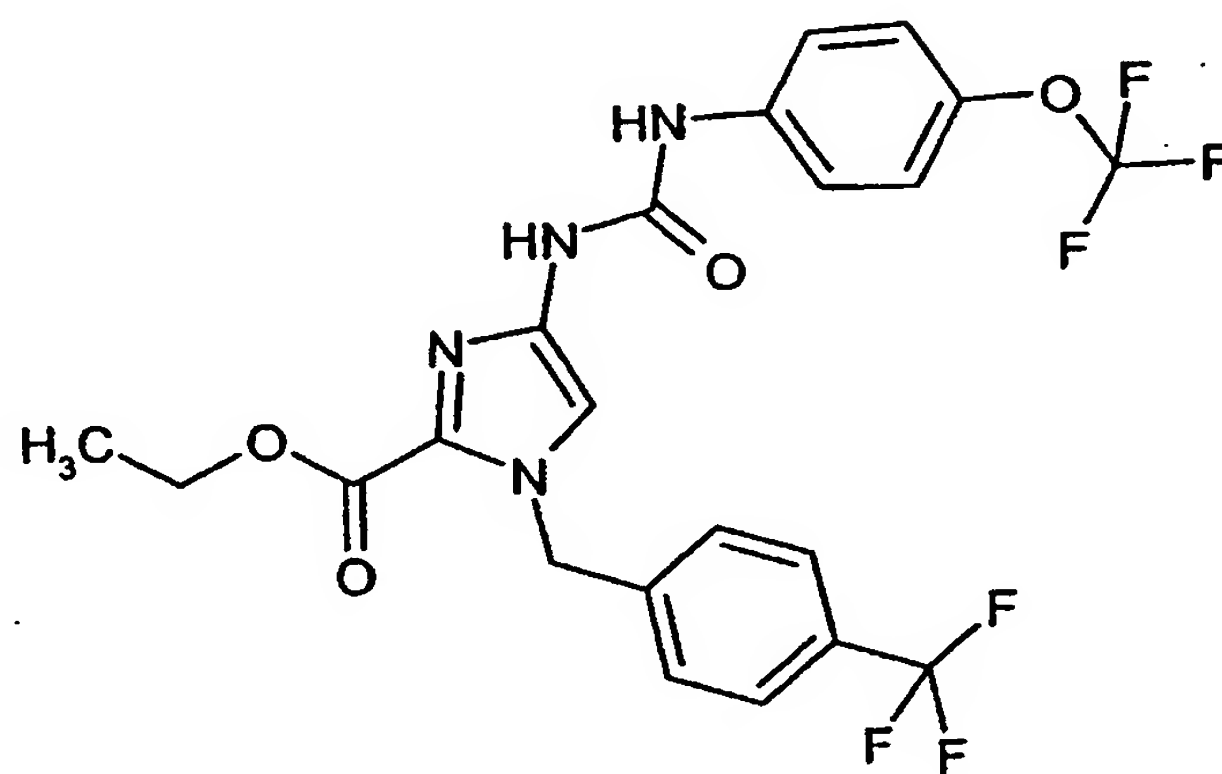
Beispiel-Nr.	Struktur	Molmasse	MS (EI) [M+H] ⁺	LC-MS Retentions- zeit [min] (Methode)	Ausgangs- verbindung	Herstellung analog zu Beispiel Nr.	Ausbeute [mg] (% d. Th.)
101		519,53	520	2,49 (1)	Beispiel 13A	3	14 (27)
102		482,46	483	2,37 (1)	Beispiel 13A	3	5 (10)
103		501,50	502	2,59 (1)	Beispiel 7A	3	32 (64)
104		493,49	494	2,59 (1)	Beispiel 7A	3	27 (55)
105		500,48	501	2,55 (1)	Beispiel 7A	3	15 (30)
106		470,45	471	2,32 (1)	Beispiel 7A	3	19 (40)
107		473,02	473	2,00 (5)	Beispiel 12A	3	10 (21)
108		468,48	469	1,95 (5)	Beispiel 5A	3	4,1 (9)

Beispiel-Nr.	Struktur	Molmasse	MS (EI) [M+H] ⁺	LC-MS Retentions- zeit [min] (Methode)	Ausgangs- verbindung	Herstellung analog zu Beispiel Nr.	Ausbeute [mg] (% d. Th.)
109		504,51	505	2,03 (5)	Beispiel 11A	3	16 (32)
110		544,58	545	2,09 (5)	Beispiel 11A	3	17 (31)
111		530,55	531	2,11 (5)	Beispiel 11A	3	8 (15)
112		510,56	511	2,05 (5)	Beispiel 7A	3	18 (35)
113		438,92	439	1,97 (5)	Beispiel 4A	3	17,1 (85)
114		474,95	475	2,09 (1)	Beispiel 10A	3	19,5 (41)
115		452,94	453	2,15 (5)	Beispiel 12A	3	23,6 (52)
116		510,47	511	2,02 (4)	Beispiel 11A	3	32,1 (63)

Beispiel-Nr.	Struktur	Molmasse	MS (EI) [M+H] ⁺	LC-MS Retentions- zeit [min] (Methode)	Ausgangs- verbindung	Herstellung analog zu Beispiel Nr.	Ausbeute [mg] (% d. Th.)
117		504,98	505	2,18 (5)	Beispiel 14A	3	24 (48)
118		440,93	441	1,87 (4)	Beispiel 6A	3	26,5 (60)
119		474,44	475	2,03 (2)	Beispiel 5A	3	11 (20)
120		540,50	541	2,28 (5)	Beispiel 15A	3	4,2 (8)
121		476,46	477	2,15 (5)	Beispiel 7A	3	10,3 (22)

Beispiel 122

4-([4-(Trifluormethoxy)phenyl]amino)carbonylamino]-1-[4-(trifluormethyl)benzyl]-1H-imidazol-2-carbonsäureethylester



5 Herstellung analog zu Beispiel 4A Stufe 3.

Ausbeute: 19.8 mg (38 % d. Th.)

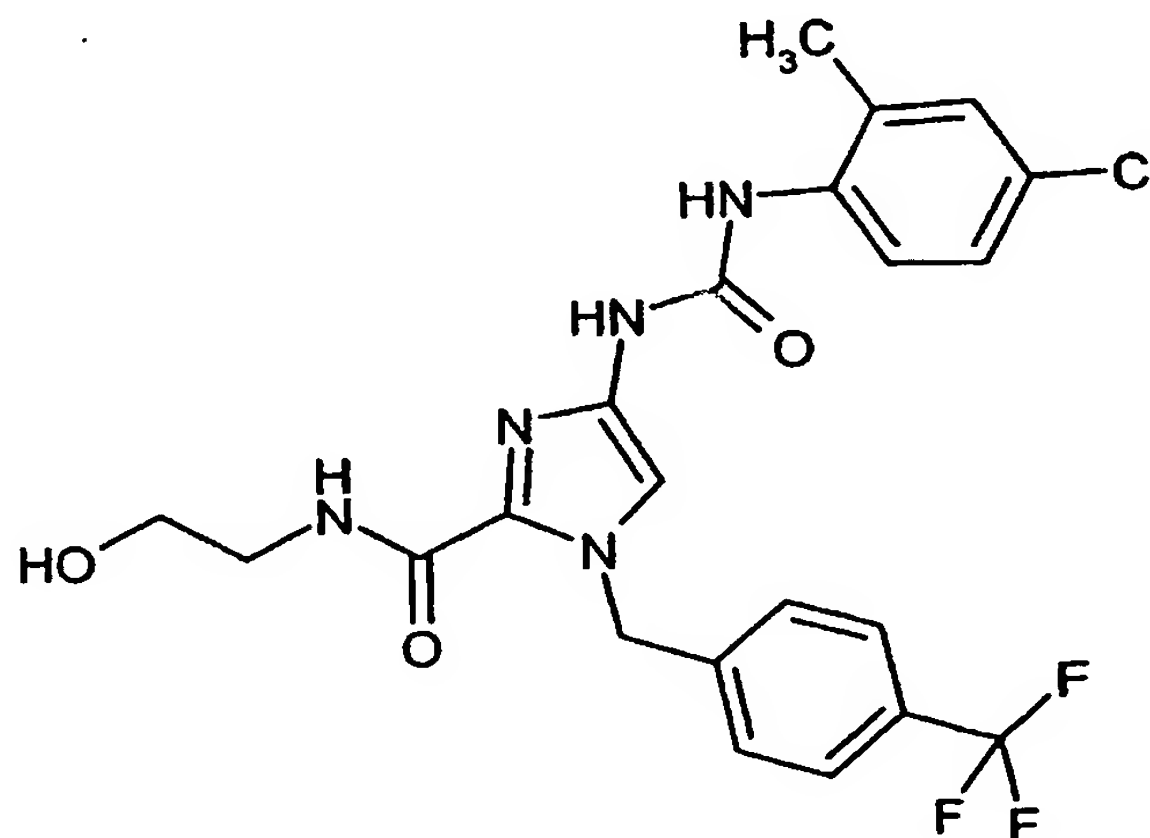
LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.89$ min.

MS (ESI⁺): $m/z = 517$ [M+H]⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.1$ (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 5.7 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 1.35 (tr, 3H) ppm.

Beispiel 123

4-([4-Chlor-2-methylphenyl]amino)carbonyl)-N-(2-hydroxyethyl)-1-[4-(trifluormethyl)benzyl]-1H-imidazol-2-carboxamid



1.81 g (4 mmol) 4-(((4-Chlor-2-methylphenyl)amino)carbonyl)amino)-1-[4-(trifluormethyl)benzyl]-1H-imidazol-2-carbonsäure (Beispiel 20A) werden in 16 ml absolutem DMF gelöst und mit 1.94 g (12 mmol) N,N-Carbonyldiimidazol versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1.5 h bei RT gerührt und dann mit 144 µl Wasser versetzt und 10 min bei RT gerührt. Dann werden 366 mg (6 mmol) 2-Aminoethanol zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit gesättigter Natriumchloridlösung versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten Extrakte werden je einmal mit 10%iger Zitronensäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Eindampfrückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol als Elutionsmittel gereinigt.

Ausbeute: 0.9 g (45.8 % d. Th.)

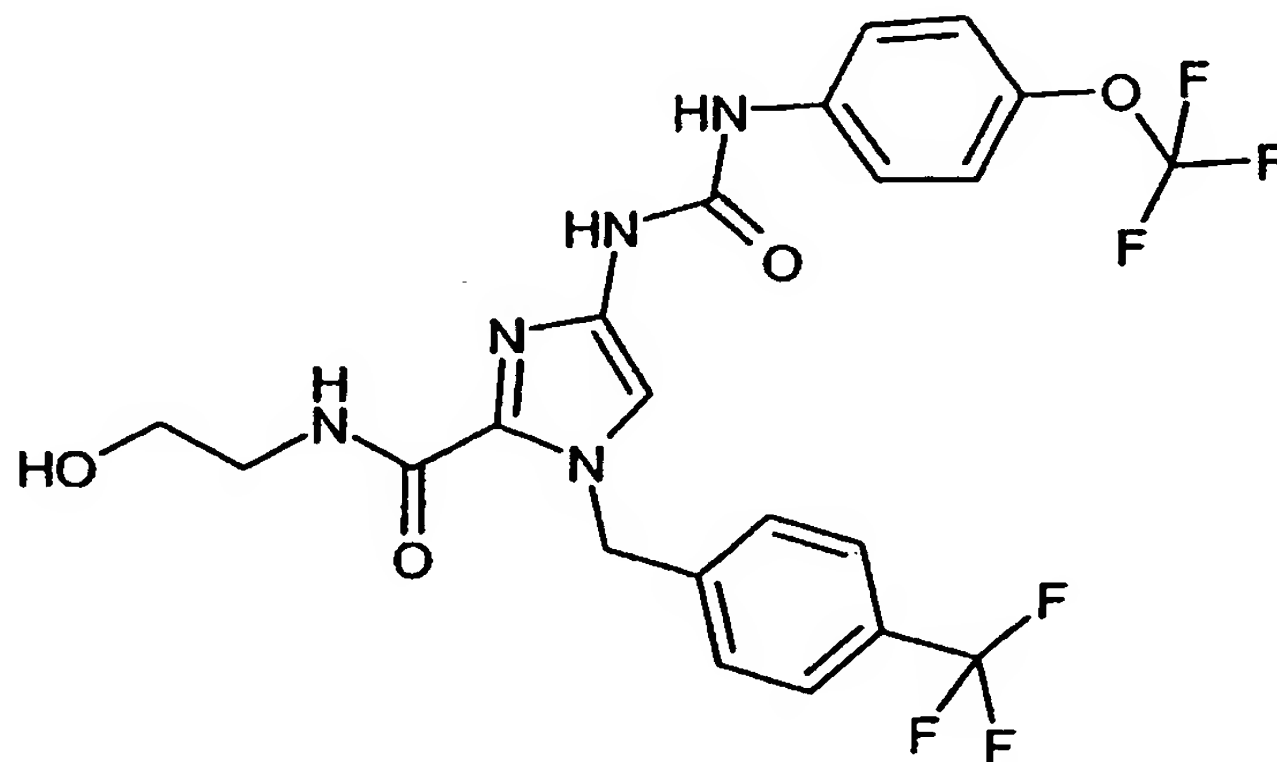
LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.48$ min.

MS (ESI⁺): $m/z = 496$ [M+H]⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.25$ (s, 1H), 8.3 (s breit, 1H), 8.0 (tr, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.75 (tr, 1H), 3.5 (q, 2H), 3.3 (q, 2H), 2.25 (s, 3H) ppm.

Beispiel 124

N-(2-Hydroxyethyl)-4-(((4-(trifluormethoxy)phenyl)amino)carbonyl)amino)-1-[4-(trifluormethyl)benzyl]-1H-imidazol-2-carboxamid



20

Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 123 aus 4-(((4-(Trifluormethoxy)phenyl)amino)carbonyl)amino)-1-[4-(trifluormethyl)benzyl]-1H-imidazol-2-carbonsäure (Beispiel 19A), der Eindampfrückstand wurde durch Umkristallisation aus Dichlormethan gereinigt.

Ausbeute: 1.66 g (78 % d. Th.)

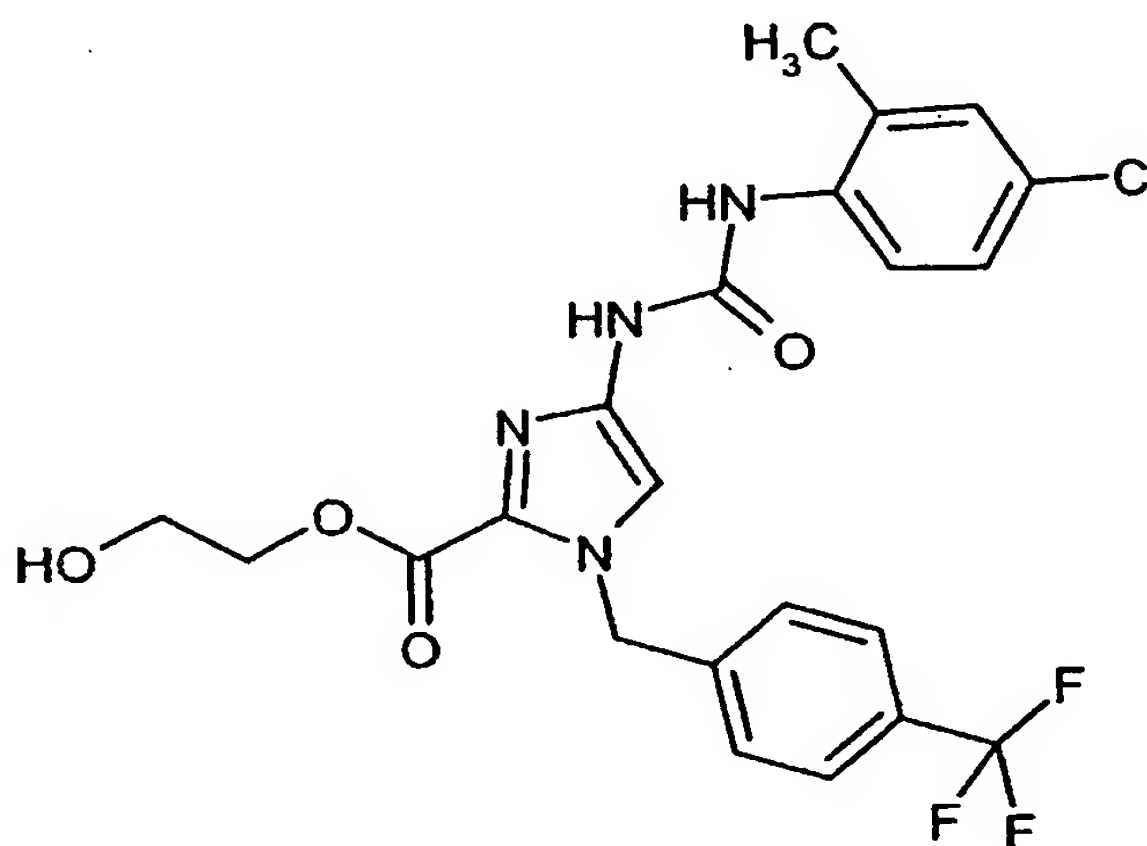
LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.57$ min.

MS (ESI⁺): $m/z = 532$ [M+H]⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.05$ (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.05 (tr, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.75 (tr, 1H), 3.5 (q, 2H), 3.3 (q, 2H) ppm.

Beispiel 125

2-Hydroxyethyl-4-({[(4-chlor-2-methylphenyl)amino]carbonyl}amino)-1-[4-(trifluormethyl)-benzyl]-1H-imidazol-2-carboxylat

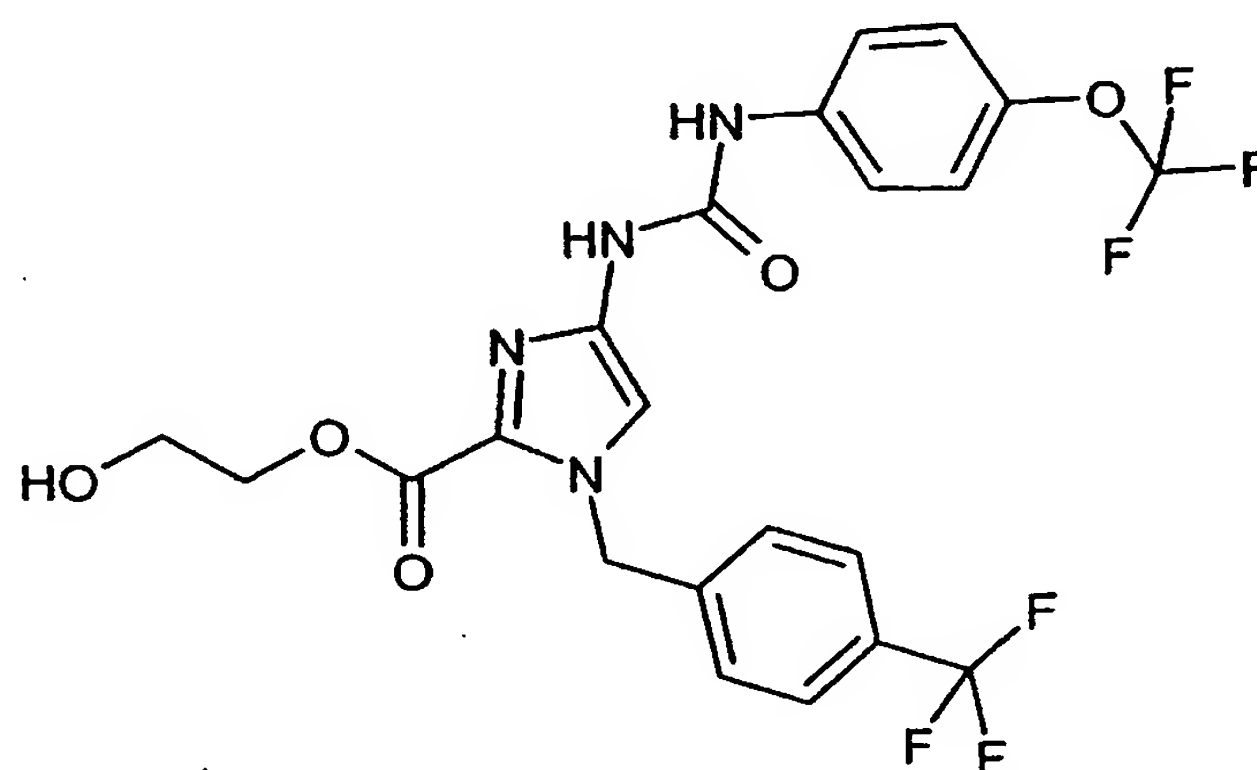


- 10 1.36 g (3 mmol) 4-({[(4-Chlor-2-methylphenyl)amino]carbonyl}amino)-1-[4-(trifluormethyl)-benzyl]-1H-imidazol-2-carbonsäure (Beispiel 20A) werden in 6 ml absolutem DMF gelöst und mit 0.58 g (3.6 mmol) N,N-Carbonyldiimidazol versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 h bei RT gerührt. Dann werden 18.4 g (16.5 ml, 297 mmol) 1,2-Ethandiol und 303 mg (418 μ l, 3 mmol) Triethylamin zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 1.5 h bei 50°C und über Nacht bei RT
- 15 gerührt. Nach Verdünnen mit Wasser wird zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten Extrakte werden zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, einmal mit Wasser und zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Eindampfrückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt.
- 20 Ausbeute: 0.95 g (64 % d. Th.)
LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.60$ min.
MS (ESI⁺): $m/z = 497$ [M+H]⁺

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ = 9.5 (s, 1H), 8.6 (s breit, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 5.7 (s, 2H), 4.85 (tr, 1H), 4.25 (tr, 2H), 3.65 (q, 2H), 2.3 (s, 3H) ppm.

Beispiel 126

- 5 2-Hydroxyethyl-4-[(4-(trifluormethoxy)phenyl)amino]carbonylamino]-1-[4-(trifluormethyl)benzyl]-1H-imidazol-2-carboxylat



- Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 125 aus 4-[(4-(Trifluormethoxy)phenyl)amino]carbonylamino]-1-[4-(trifluormethyl)benzyl]-1H-imidazol-2-carbonsäure (Beispiel 19A),
10 der Eindampfrückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol als Elutionsmittel gereinigt. Ausbeute: 760 mg (48 % d. Th.)

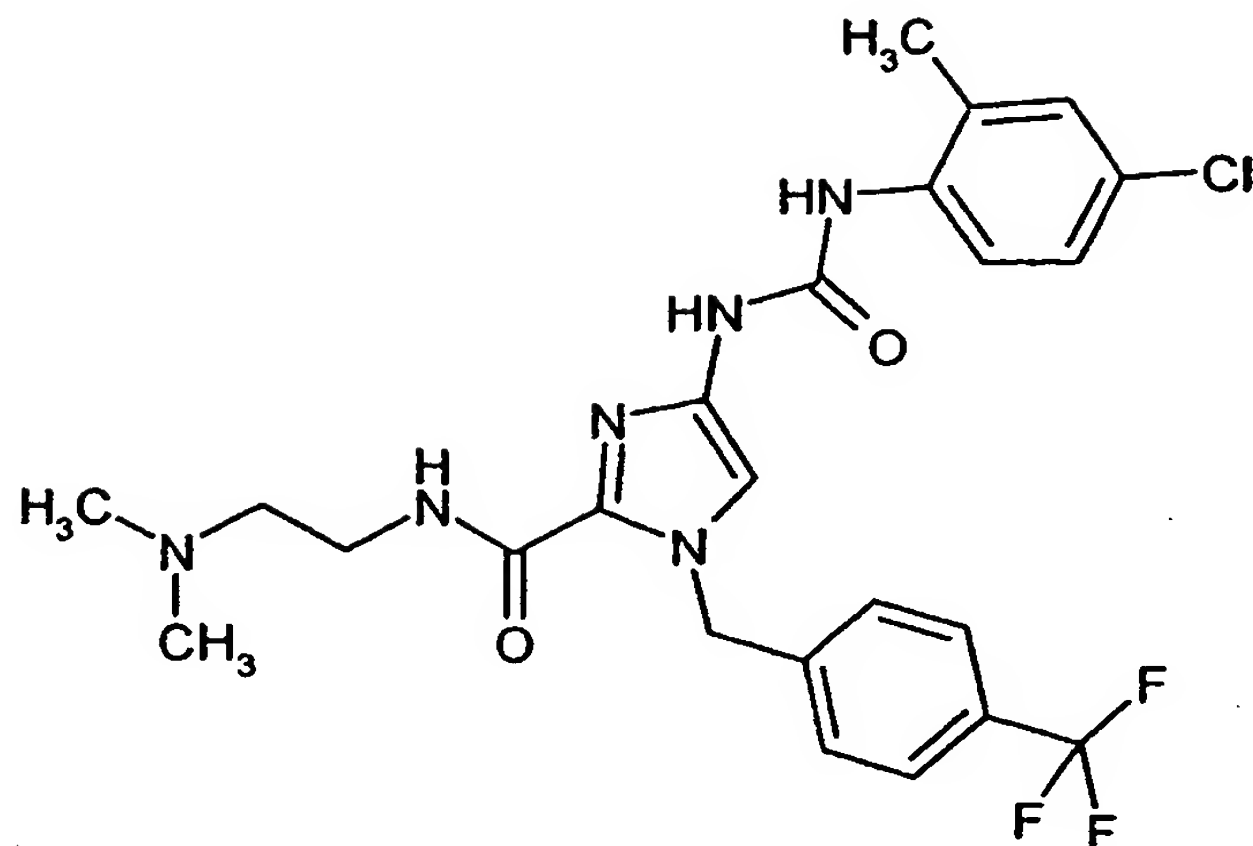
LC-MS (Methode 4): R_t = 2.64 min.

MS (ESI $^+$): m/z = 533 $[M+H]^+$

- $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ = 9.05 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.4 (s, 2H), 7.25 (d, 2H), 5.7 (s, 2H), 4.85 (tr, 1H), 4.2 (tr, 2H), 3.5 (q, 2H) ppm.
15

Beispiel 127

4-([(4-Chlor-2-methylphenyl)amino]carbonyl)amino)-N-[2-(dimethylamino)ethyl]-1-[4-(trifluormethyl)benzyl]-1H-imidazol-2-carboxamid



25.7 mg (0.05 mmol) N-(2-Chlorethyl)-4-({[(4-chlor-2-methylphenyl)amino]carbonyl}amino)-1-[4-(trifluormethyl)benzyl]-1H-imidazol-2-carboxamid (Beispiel 21A) werden in 200 µl einer 2 molaren Lösung von Dimethylamin in THF gelöst und mit 7.5 mg (0.05 mmol) Natriumiodid versetzt. Die Reaktionsmischung wird in einem fest verschlossenen Reaktionsgefäß 16 h bei 55°C gerührt. Die Reaktionslösung wird dann im Vakuum eingedampft, der Eindampfrückstand in DMSO gelöst, filtriert und durch präparative HPLC gereinigt (Methode 10).

Ausbeute: 10.4 mg (40 % d. Th.)

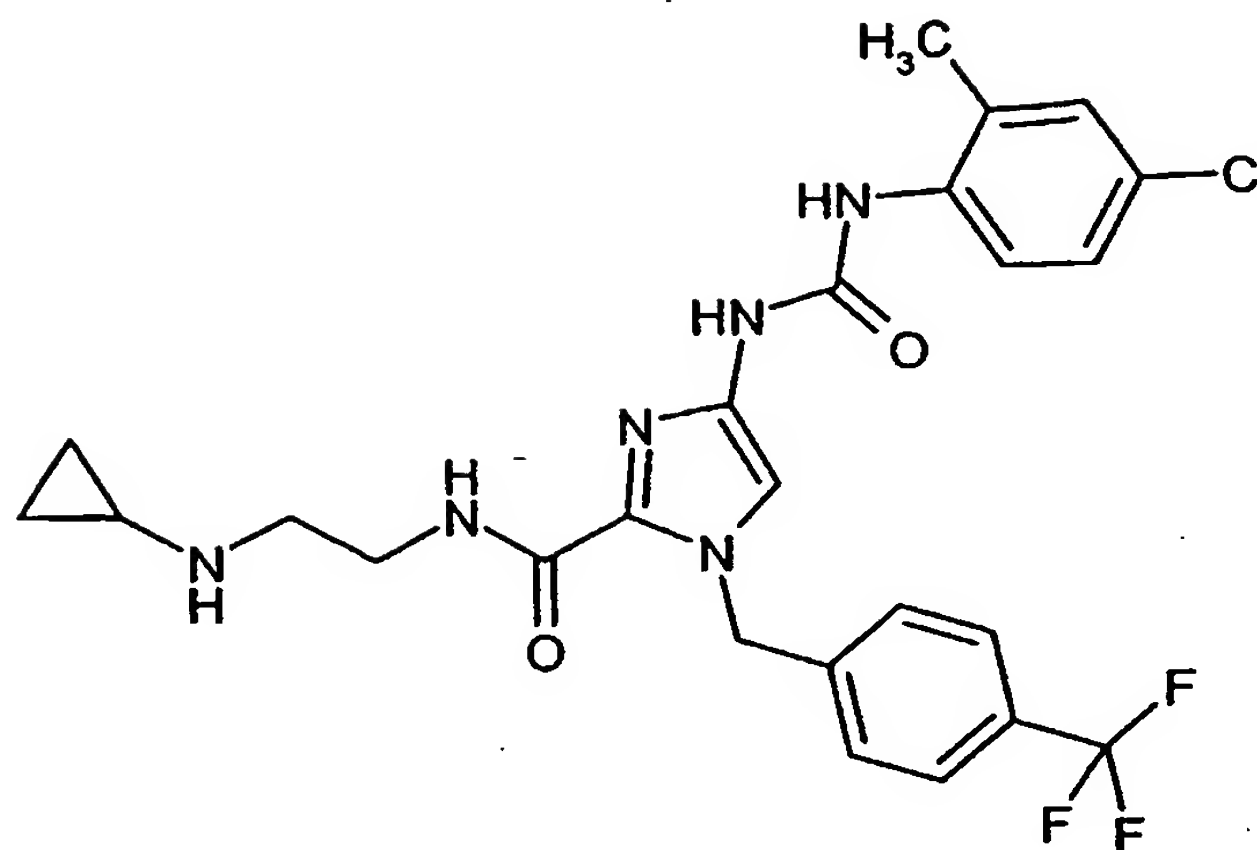
LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.90$ min.

10 MS (ESI⁺): $m/z = 523$ [M+H]⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.4$ (s, 1H), 8.2 (s breit, 1H), 7.9 (s breit, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.75 (s, 2H), 2.4 (tr, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.2 (s, 6H) ppm.

Beispiel 128

15 4-({[(4-Chlor-2-methylphenyl)amino]carbonyl}amino)-N-[2-(cyclopropylamino)ethyl]-1-[4-(trifluormethyl)benzyl]-1H-imidazol-2-carboxamid



51.4 mg (0.1 mmol) N-(2-Chlorethyl)-4-(((4-chlor-2-methylphenyl)amino)carbonyl)amino)-1-[4-(trifluormethyl)benzyl]-1H-imidazol-2-carboxamid (Beispiel 21A) werden zusammen mit 57.1 mg Cyclopropylamin in 0.4 ml Dimethoxyethan gelöst und mit 15 mg (0.1 mmol) Natriumiodid versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird DMSO zugegeben, filtriert und durch präparative HPLC gereinigt (Methode 10).

Ausbeute: 8.5 mg (16 % d. Th.)

LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.92$ min.

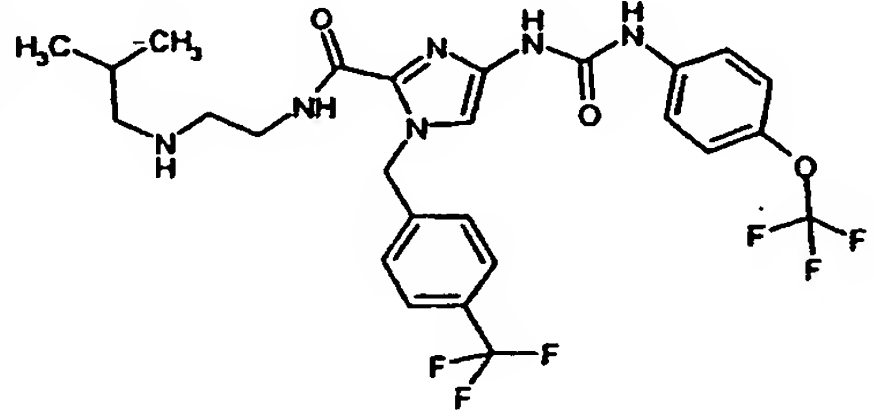
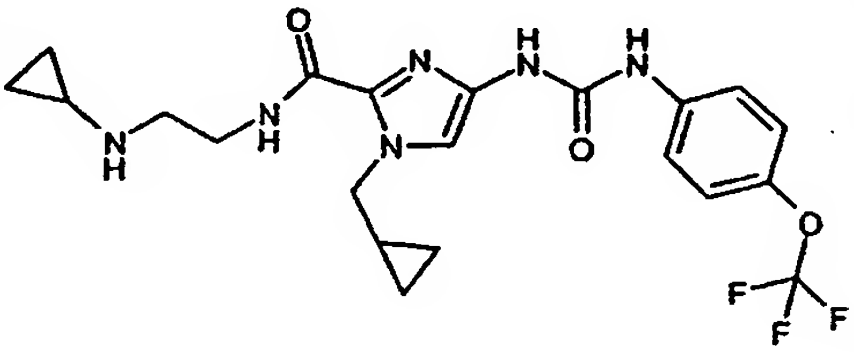
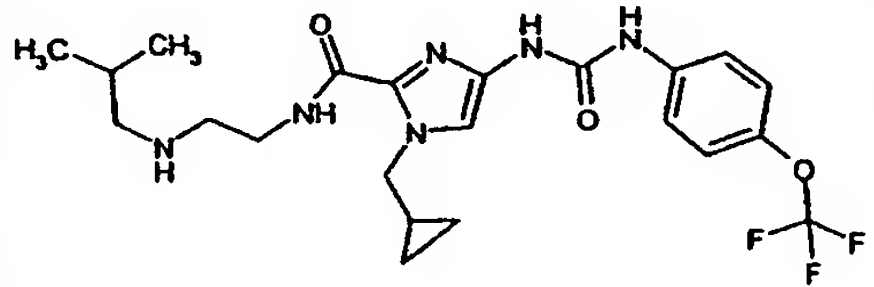
MS (ESI⁺): $m/z = 535$ [M+H]⁺

10 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.3$ (s, 1H), 8.35 (s breit, 1H), 8.05 (tr, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.75 (s, 2H), 2.7 (tr, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 0.35 (m, 2H), 0.2 (m, 2H) ppm.

Analog zu dem Beispiel 128 werden die in der Tabelle 2 aufgeführten Beispiele 129 bis 132 aus der Verbindung aus Beispiel 22A hergestellt.

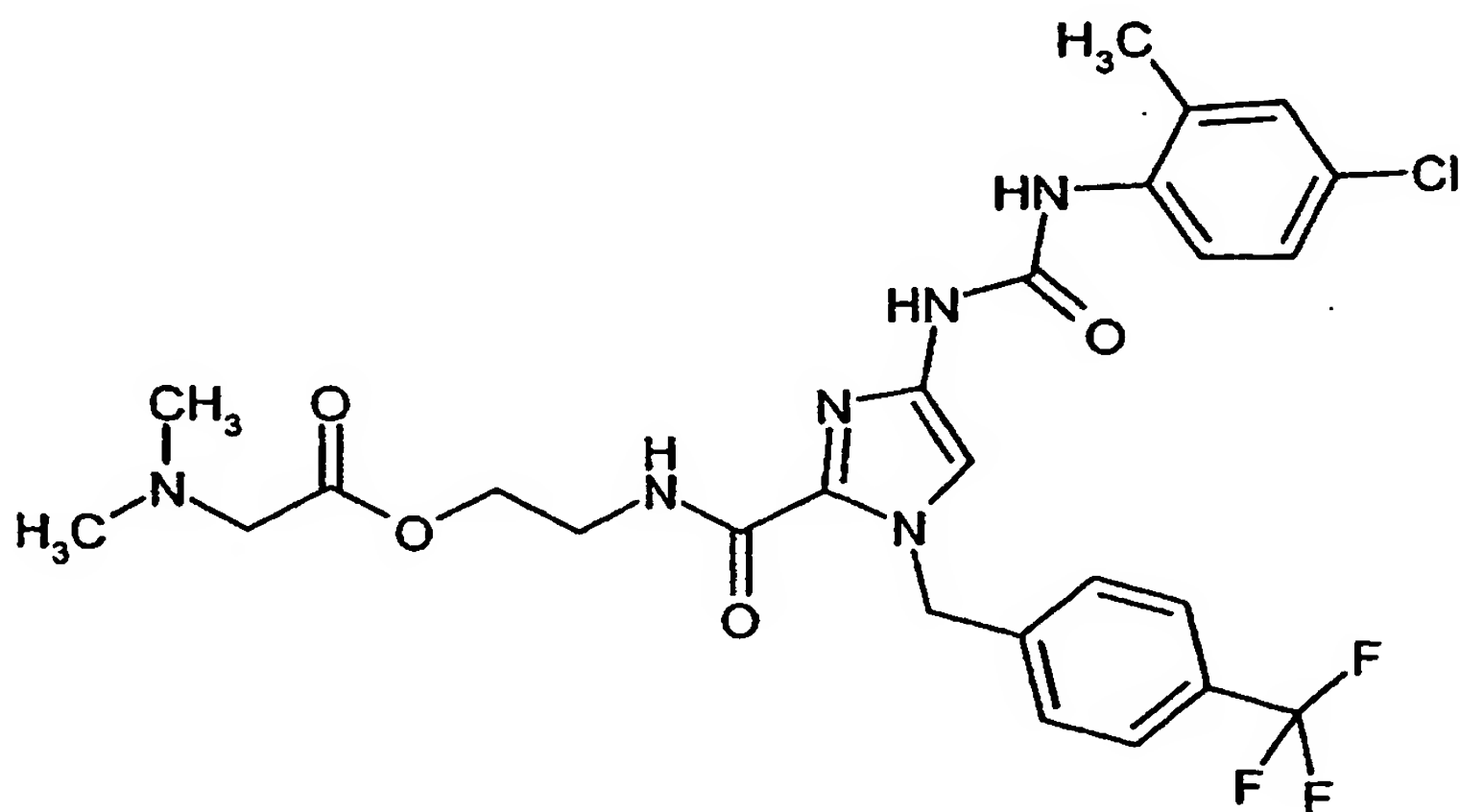
15 **Tabelle 2:**

Bsp.- Nr.	Struktur	Molmasse	MS (EI) [M+H] ⁺	LC-MS R_t [min] (Methode)	Ausbeute [mg] (% d. Th.)
129		570.49	571	2.24 (2)	10 (18)

Bsp.- Nr.	Struktur	Molmasse	MS (EI) [M+H] ⁺	LC-MS R _t [min] (Methode)	Ausbeute [mg] (% d. Th.)
130		586.53	587	2.32 (2)	26 (44)
131		466.46	467	1.97 (2)	4.2 (9)
132		482.50	483	2.06 (2)	15 (31)

Beispiel 133

2-[(4-({[(4-Chlor-2-methylphenyl)amino]carbonyl}amino)-1-[4-(trifluormethyl)benzyl]-1H-imidazol-2-yl}carbonyl)amino]ethyl-N,N-dimethylglycinat



114.5 mg (0.2 mmol) 2-[(4-({4-((4-Chlor-2-methylphenyl)amino)carbonyl}amino)-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-1H-imidazol-2-yl}carbonyl)amino]ethylchloracetat (Beispiel 26A) werden in 2 ml einer 2 molaren Lösung von Dimethylamin in THF gelöst. Die Reaktionsmischung wird in einem fest verschlossenen Reaktionsgefäß 16 h bei RT geschüttelt und dann 64 h bei RT stehen gelassen.

- 5 Die Reaktionslösung wird dann eingedampft, der Eindampfrückstand in DMF gelöst, filtriert und durch präparative HPLC gereinigt (Methode 9).

Ausbeute: 16 mg (14 % d. Th.)

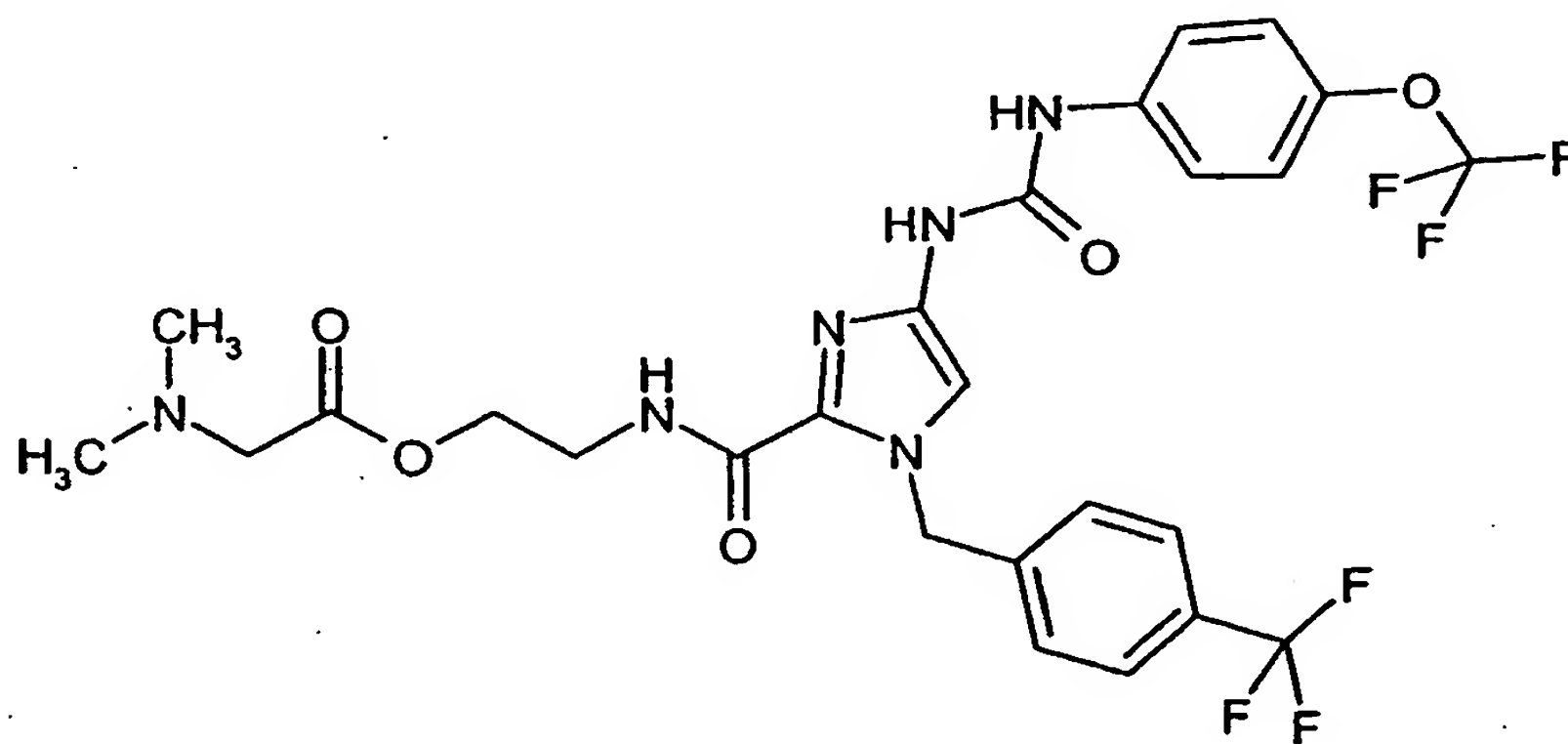
LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.18$ min.

MS (ESI⁺): $m/z = 581$ [M+H]⁺

- 10 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.2$ (s, 1H), 8.4 (s breit, 1H), 8.25 (tr, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.15 (tr, 2H), 3.5 (q, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.25 (s, 9H) ppm.

Beispiel 134

- 15 2-[(4-({4-((4-(Trifluormethoxy)phenyl)amino}carbonyl)amino)-1-[4-(trifluormethyl)benzyl]-1H-imidazol-2-yl}carbonyl)amino]ethyl-N,N-dimethylglycinat



Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 133 aus 2-[(4-({4-([2-Methyl-4-(trifluormethoxy)-phenyl]amino}carbonyl)amino)-1-[4-(trifluormethyl)benzyl]-1H-imidazol-2-yl}carbonyl)amino]-ethylchloracetat (Beispiel 25A). Ausbeute: 14 mg (11 % d. Th.)

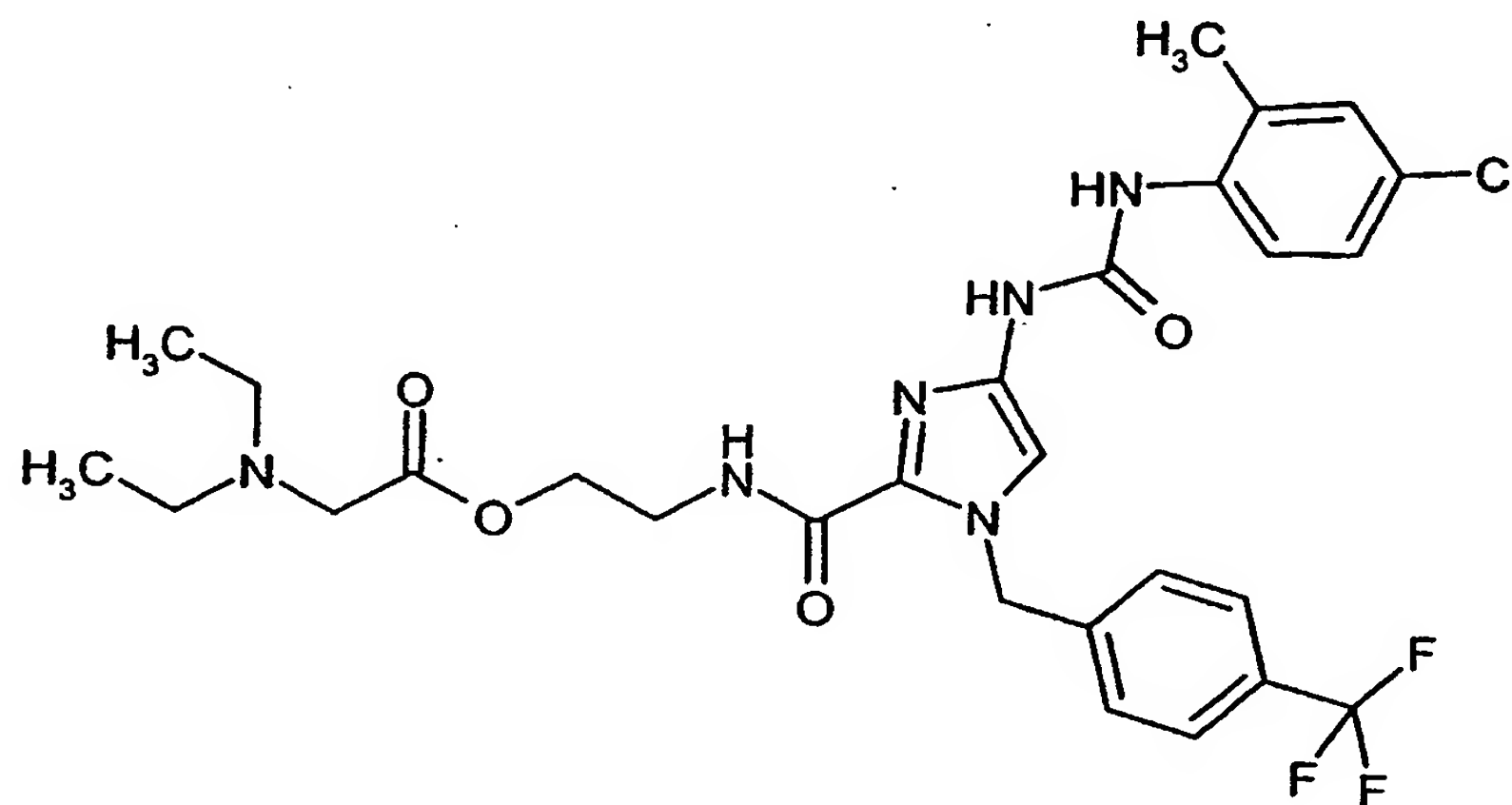
LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.27$ min.

MS (ESI⁺): $m/z = 617$ [M+H]⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ = 9.1 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.3 (tr, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.15 (tr, 2H), 3.5 (q, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.25 (s, 9H) ppm.

Beispiel 135

- 5 2-[(4-({[(4-Chlor-2-methylphenyl)amino]carbonyl}amino)-1-[4-(trifluormethyl)benzyl]-1H-imidazol-2-yl]carbonyl)amino]ethyl-N,N-diethylglycinat



- 123.4 mg (0.2 mmol) 2-[(4-({[(4-Chlor-2-methylphenyl)amino]carbonyl}amino)-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-1H-imidazol-2-yl]carbonyl)amino]ethylchloracetat (Beispiel 26A) werden in 0.8 ml absolutem DMF unter Argon gelöst und mit 29.3 (0.4 mmol) Diethylamin versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2.5 h bei RT gerührt, filtriert und durch präparative HPLC gereinigt (Methode 9).

Ausbeute: 34.1 mg (28 % d. Th.)

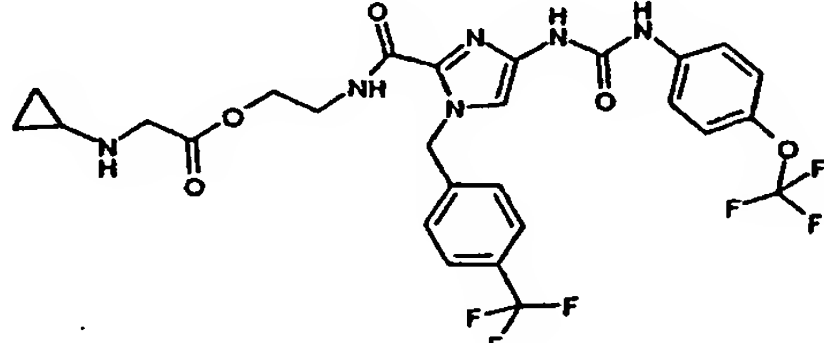
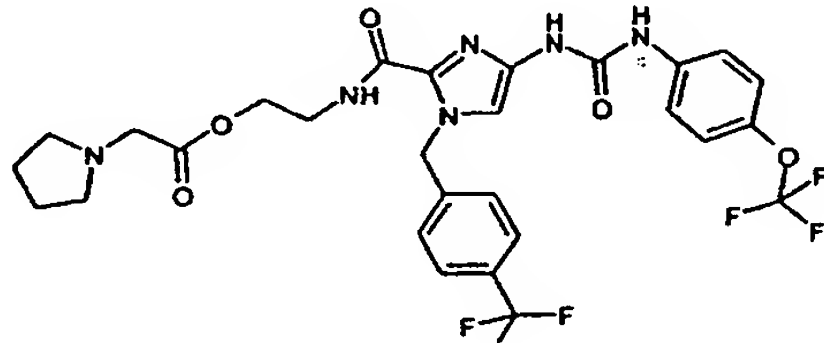
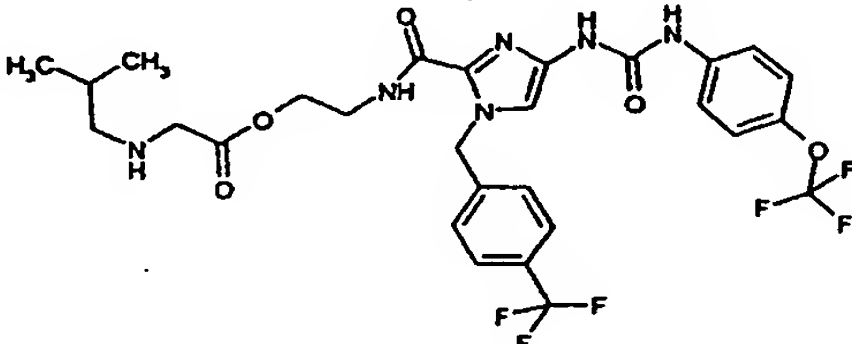
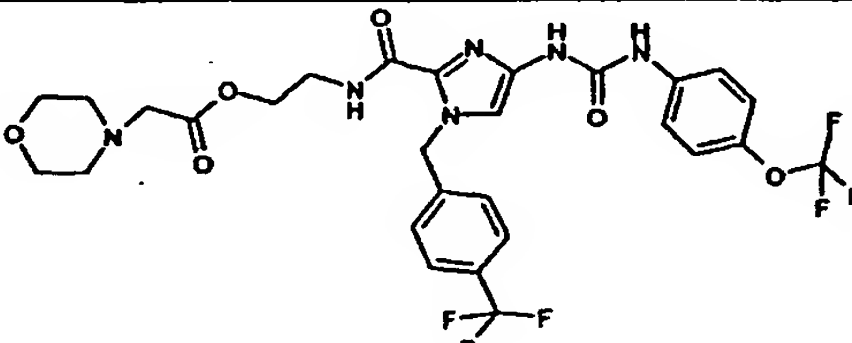
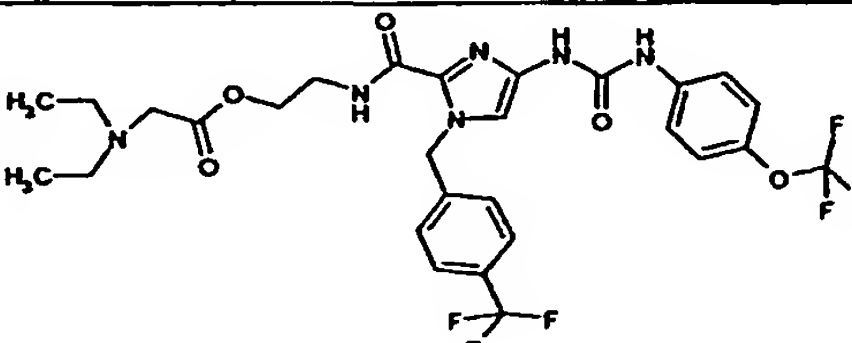
LC-MS (Methode 4): R_t = 2.29 min.

- 15 MS (ESI⁺): m/z = 496 [M+H]⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ = 9.25 (s, 1H), 8.3 (s breit, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.15 (tr, 2H), 3.5 (q, 2H), 2.5 (q, 4H), 2.25 (s, 3H), 0.9 (tr, 6H) ppm.

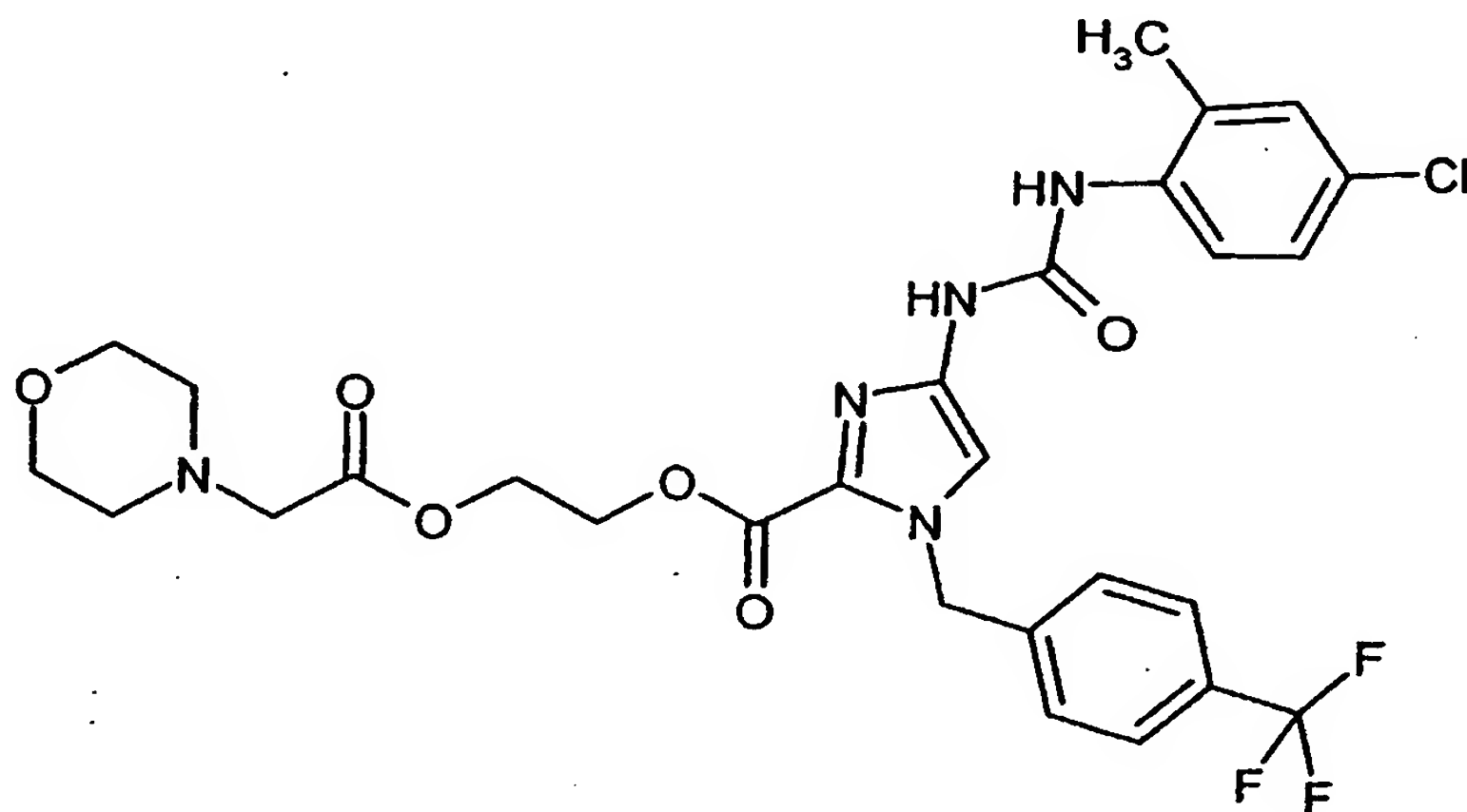
Analog zu dem Beispiel 135 werden die in der Tabelle 3 aufgeführten Beispiele 136 bis 140 aus der Verbindung aus Beispiel 25A hergestellt.

Tabelle 3:

Bsp.- Nr.	Struktur	Molmasse	MS (EI) [M+H] ⁺	LC-MS R _t [min] (Methode)	Ausbeute [mg] (% d. Th.)
136		628.52	629	2.22 (2)	40 (32)
137		642.55	643	2.3 (2)	46 (36)
138		644.57	645	2.38 (2)	42 (33)
139		658.55	659	2.35 (2)	15.2 (30)
140		644.57	645	2.34 (2)	26.6 (21)

Beispiel 141

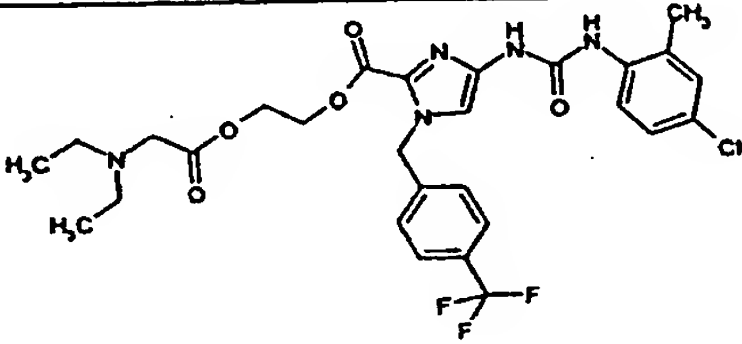
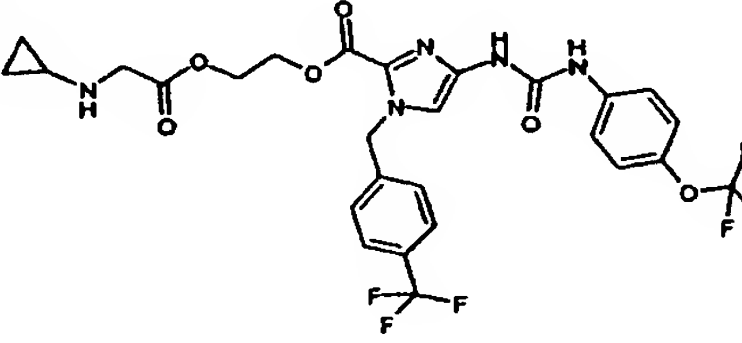
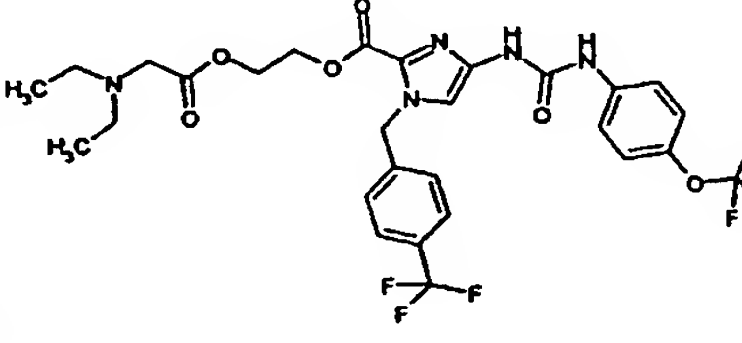
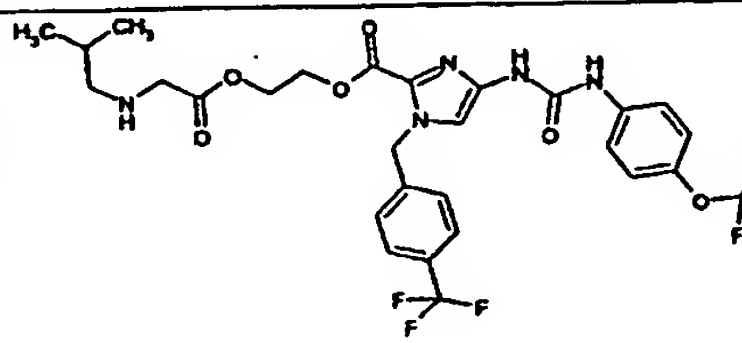
2-[(2-Morpholin-4-ylacetyl)oxy]ethyl-4-({[(4-chlor-2-methylphenyl)amino]carbonyl}amino)-1-[4-(trifluormethyl)benzyl]-1H-imidazol-2-carboxylat



- 5 61.8 mg (0.1 mmol) 2-[(2-Bromacetyl)oxy]ethyl-4-({[(4-chlor-2-methylphenyl)amino]carbonyl}-amino)-1-[4-(trifluormethyl)benzyl]-1H-imidazol-2-carboxylat (Beispiel 24A) werden unter Argon in 0.4 ml 1,2-Dimethoxyethan gelöst und mit 15 mg (0.1 mmol) Natriumiodid und 43.6 mg (0.5 mmol) Morpholin versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 h unter Rückfluss erhitzt, dann mit 0.3 ml DMSO versetzt, filtriert und durch präparative HPLC gereinigt (Methode 9).
- 10 Ausbeute: 14.5 mg (23 % d. Th.)
LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.38$ min.
MS (ESI⁺): $m/z = 624$ [M+H]⁺
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.55$ (s, 1H), 8.6 (s breit, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 5.7 (s, 2H), 4.45 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 3.5 (tr, 4H),
15 3.2 (s, 2H), 2.45 (tr, 4H), 2.25 (s, 3H) ppm.

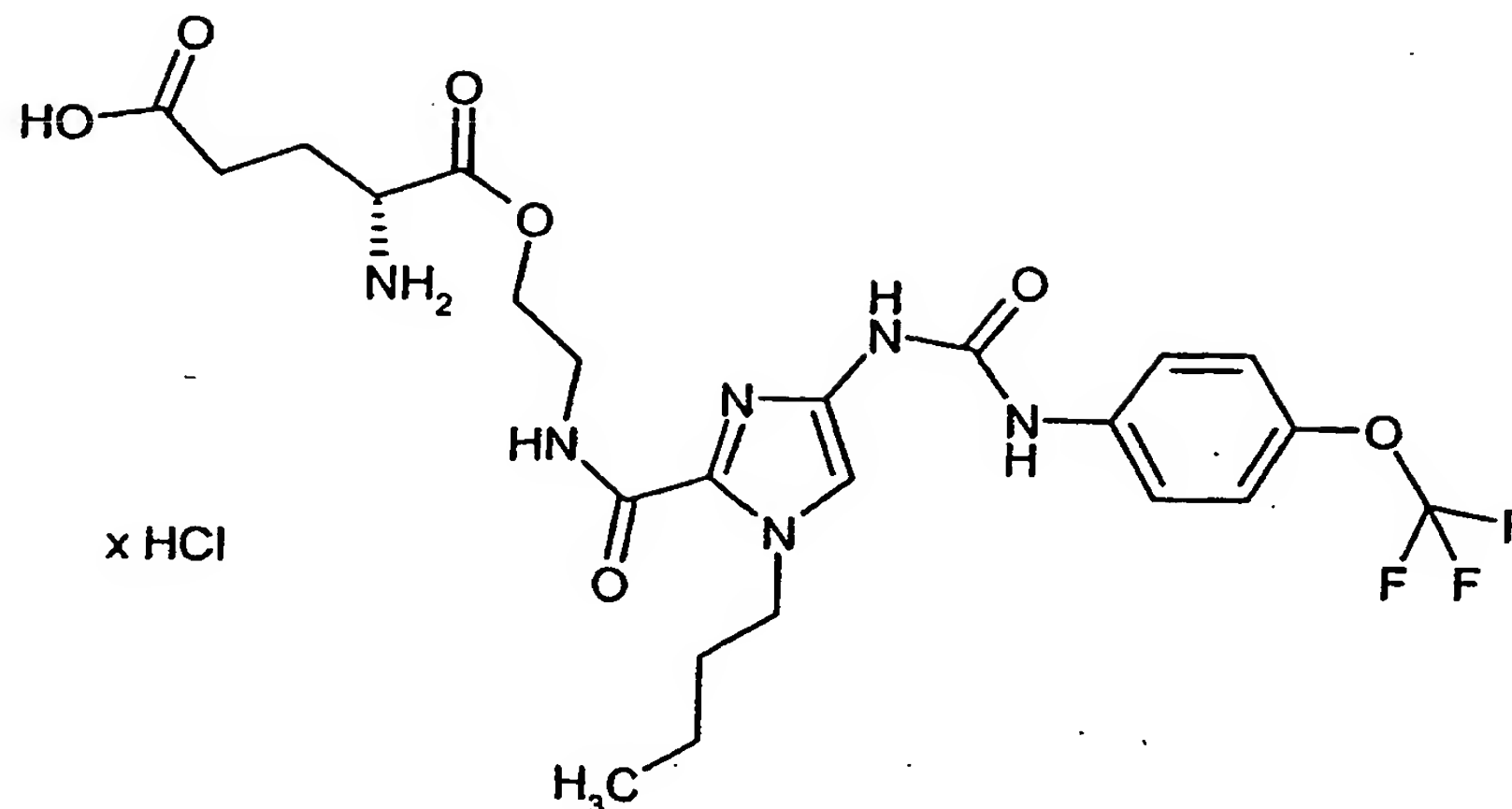
Analog zu dem Beispiel 141 werden die in der Tabelle 4 aufgeführten Beispiele 142 bis 145 hergestellt.

Tabelle 4:

Bsp.- Nr.	Struktur	Molmasse	MS (EI) [M+H] ⁺	LC-MS R _t [min] (Methode)	Ausgangs- verbindung Ausbeute [mg] (% d. Th.)
142		610.03	611	2.27 (2)	Beispiel 24A 31.9 (52)
143		629.51	630	2.35 (2)	Beispiel 27A 5.7 (9)
144		645.55	646	2.35 (2)	Beispiel 27A 31.9 (49)
145		645.55	646	2.43 (2)	Beispiel 27A 5.4 (8)

5 Beispiel 146

(4R)-4-Amino-5-{2-[(1-butyl-4-[[4-(trifluormethoxy)phenyl]amino]carbonyl)amino]-1H-imidazol-2-yl}carbonyl)amino]ethoxy}-5-oxopentansäure Hydrochlorid



91 mg (0.3 mmol) (2*R*)-5-tert.-Butoxy-2-[(tert.-butoxycarbonyl)amino]-5-oxopentansäure werden in 1 ml DMF gelöst, mit 58 mg (0.3 mmol) EDCI x HCl und 37 mg (0.30 mmol) DMAP versetzt und 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 70 mg (0.15 mmol) 1-Butyl-*N*-(2-hydroxyethyl)-4-[[[4-(trifluormethoxy)phenyl]amino}carbonyl)amino]-1*H*-imidazol-2-carbox-
 5 amid (Beispiel 81) zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird durch präparative HPLC gereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen werden im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 41 mg (46 % d. Th.)

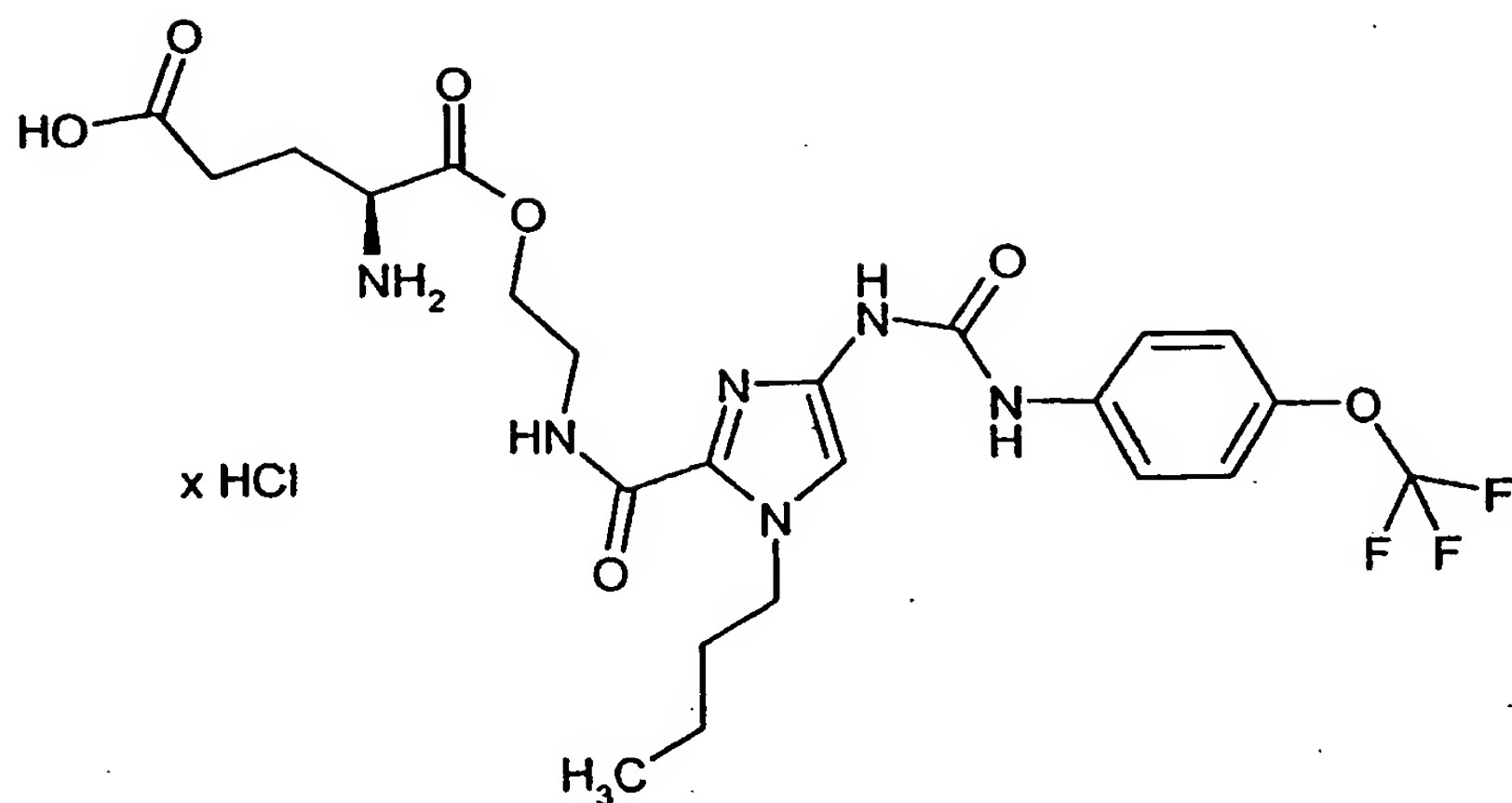
10 LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.70$ min.

MS (ESI⁺): $m/z = 559$ [M+H]⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 9.86$ (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.46 (d, 2H), 8.35 (t, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.26 (m, 3H), 4.20-4.45 (m, 4H), 3.90-4.11 (m, 1H), 3.53 (q, 2H), 2.32-2.55 (m, 2H), 1.91-2.12 (m, 2H), 1.61-1.76 (quintett, 2H), 1.18-1.34 (m, 2H), 0.89 (t, 3H) ppm.

15 Beispiel 147

(4*S*)-4-Amino-5-{2-[(1-butyl-4-[[[4-(trifluormethoxy)phenyl]amino}carbonyl)amino]-1*H*-imidazol-2-yl}carbonyl)aminoethoxy}-5-oxopentansäure Hydrochlorid



91 mg (0.30 mmol) (2S)-5-tert.-Butoxy-2-[(tert.-butoxycarbonyl)amino]-5-oxopentansäure werden in 5 ml DMF gelöst, mit 58 mg (0.3 mmol) EDCI x HCl und 37 mg (0.30 mmol) DMAP versetzt und 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 70 mg (0.15 mmol) 1-Butyl-N-(2-hydroxyethyl)-4-[[{4-(trifluormethoxy)phenyl}amino}carbonyl]amino]-1H-imidazol-2-carboxamid (Beispiel 81) zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird durch präparative HPLC gereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen werden im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 35 mg (39 % d. Th.)

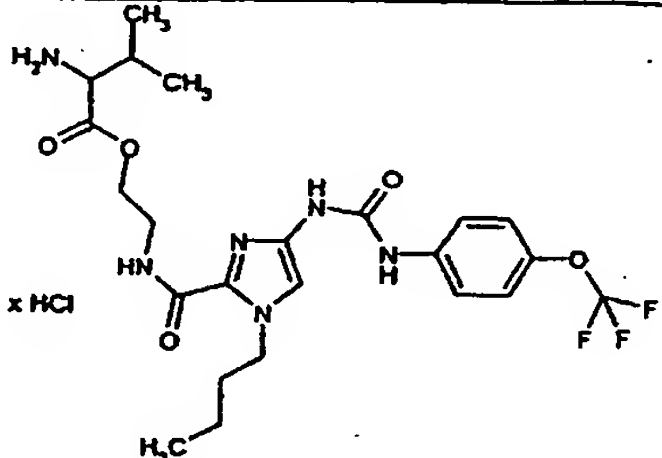
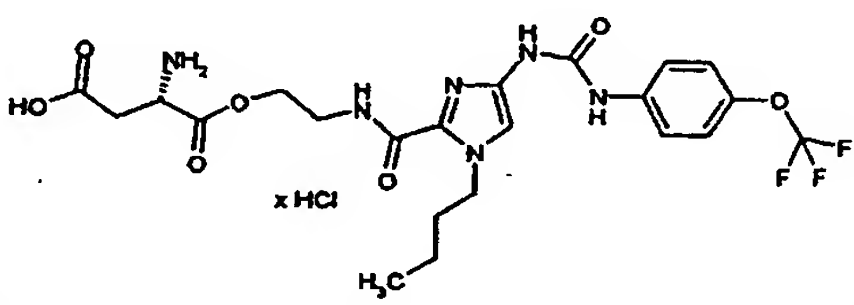
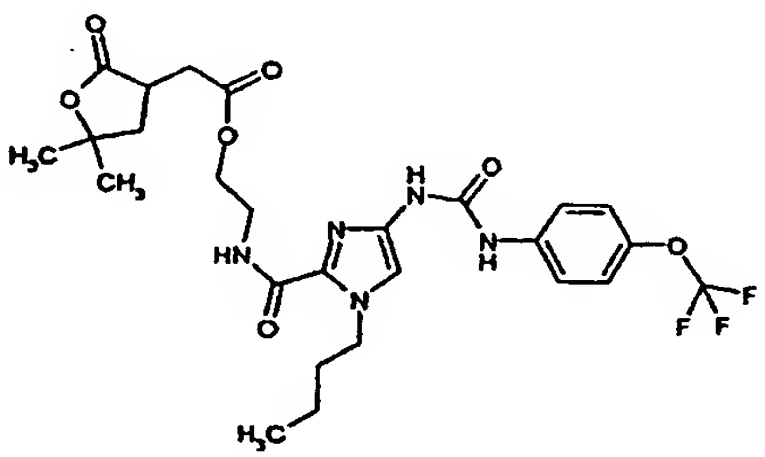
10 LC-MS (Methode 5): $R_t = 1.97$ min.

MS (ESI⁺): $m/z = 559$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.76$ (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.46 (d, 2H), 8.35 (t, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.26 (m, 3H), 4.21-4.44 (m, 4H), 3.99-4.11 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 2.32-2.55 (m, 2H), 1.91-2.13 (m, 2H), 1.61-1.76 (quintett, 2H), 1.18-1.34 (m, 2H), 0.89 (t, 3H) ppm.

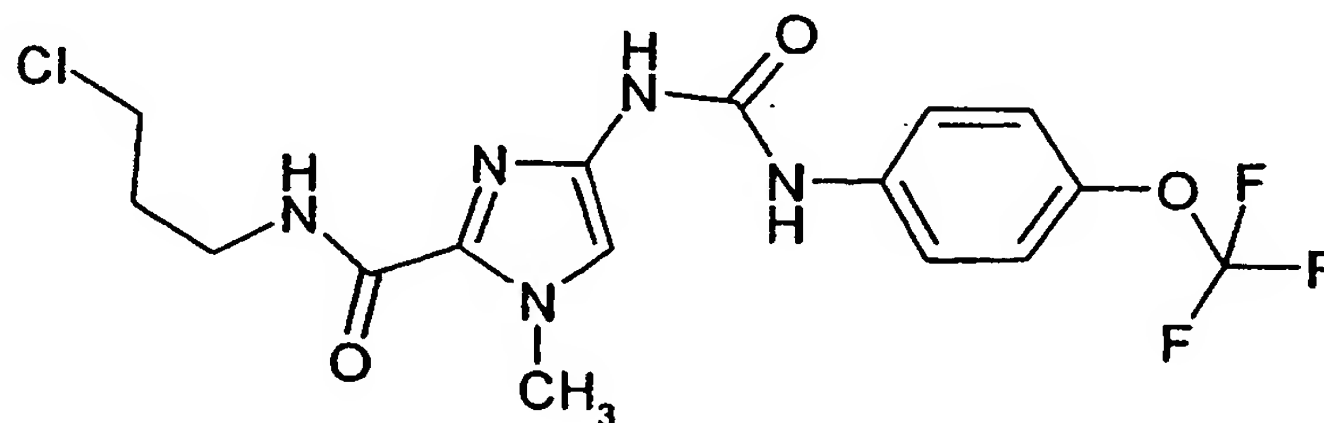
Analog zu dem Beispiel 147 werden die in der Tabelle 5 aufgeführten Beispiele 148 bis 150 aus der Verbindung aus Beispiel 81 hergestellt.

Tabelle 5:

Bsp.- Nr.	Struktur	Molmasse	MS (EI) [M+H] ⁺	LC-MS R _t [min] (Methode)	Ausbeute [mg] (% d. Th.)
148		564.99	529	1.71 (4)	69 (73)
149		580.95	545	1.72 (4)	34 (39)
150		583.56	584	2.54 (4)	27 (31)

5 Beispiel 151

N-(3-Chlorpropyl)-1-methyl-4-[[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino}carbonyl]amino]-1*H*-imidazol-2-carboxamid



140 mg (0.36 mmol) 1-Methyl-4-[[[4-(trifluormethoxy)phenyl]amino}carbonyl)amino]-1H-imidazol-2-carbonsäure (Beispiel 29A) werden in 8 ml DMF gelöst, mit 204 mg (0.54 mmol) HATU und 66 mg (0.54 mmol) DMAP versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird eine Lösung von 93 mg (0.72 mmol) 3-Chlorpropan-1-amin-hydrochlorid und 80 mg (0.79 mmol) Triethylamin in 1 ml DMF zugetropft und die Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird durch präparative HPLC gereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen werden im Vakuum eingedampft.

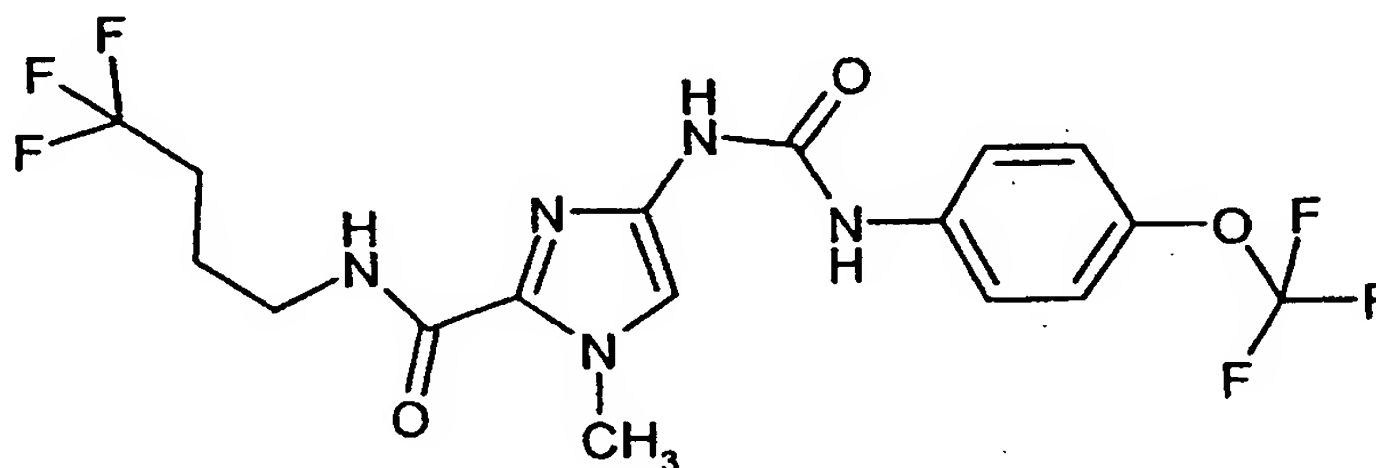
Ausbeute: 144 mg (96 % d. Th.)

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.43$ min.

10 MS (ESI⁺): $m/z = 420$ [M+H]⁺

Beispiel 152

1-Methyl-N-(4,4,4-trifluorbutyl)-4-[[[4-(trifluormethoxy)phenyl]amino}carbonyl)amino]-1H-imidazol-2-carboxamid



15 Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 151.

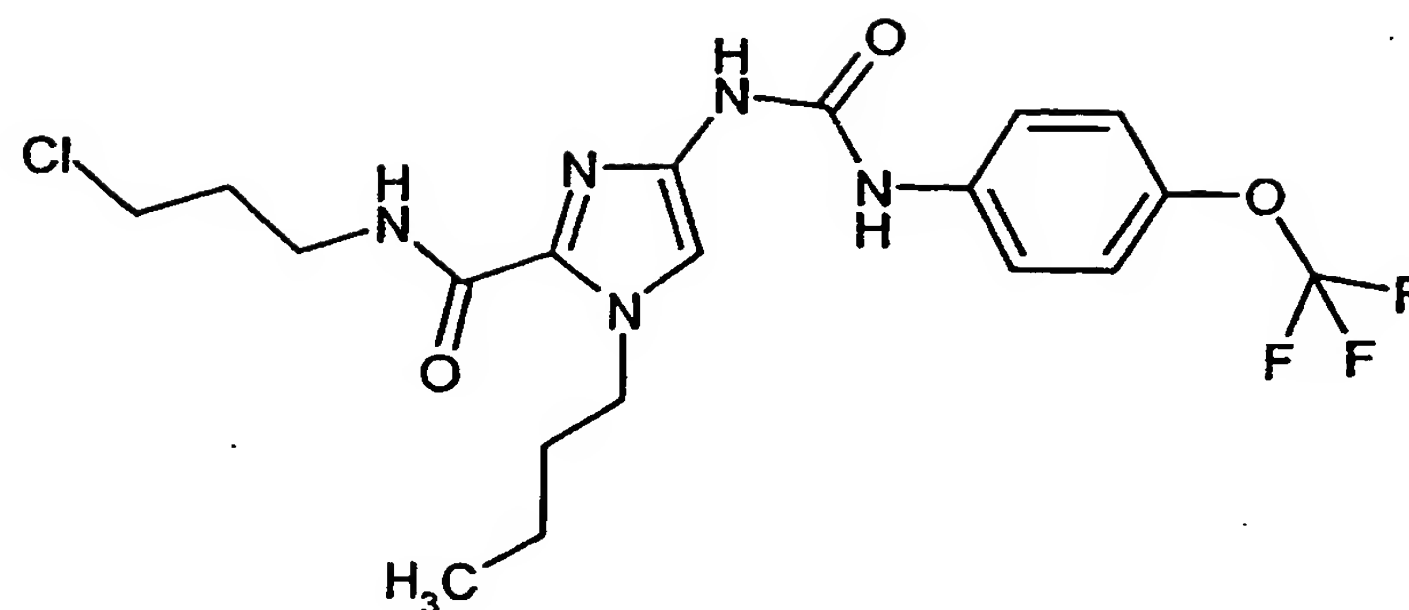
Ausbeute: 80 mg (99 % d. Th.)

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.54$ min.

MS (ESI⁺): $m/z = 454$ [M+H]⁺

Beispiel 153

20 1-Butyl-N-(3-chlorpropyl)-4-[[[4-(trifluormethoxy)phenyl]amino}carbonyl)amino]-1H-imidazol-2-carboxamid



Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 1.

Ausbeute: 115 mg (83 % d. Th.)

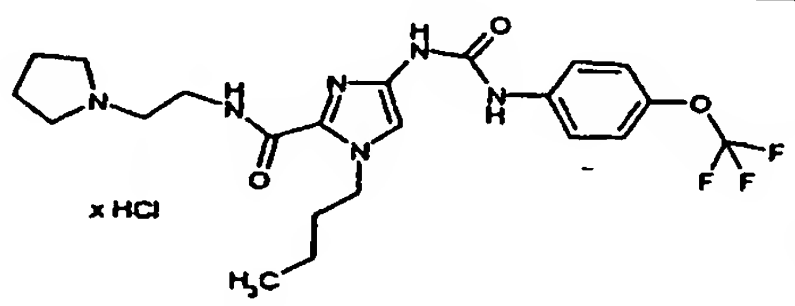
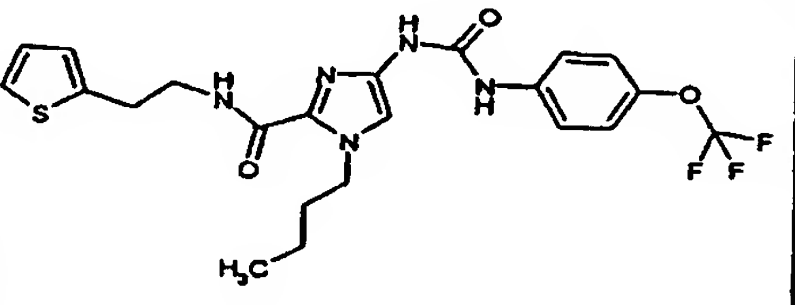
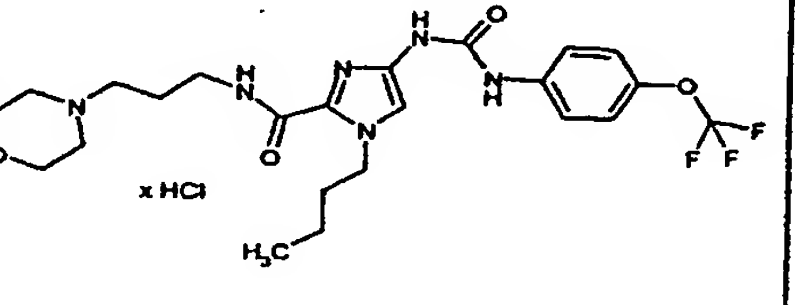
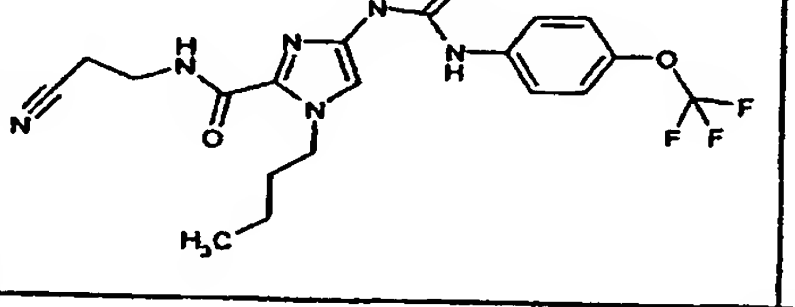
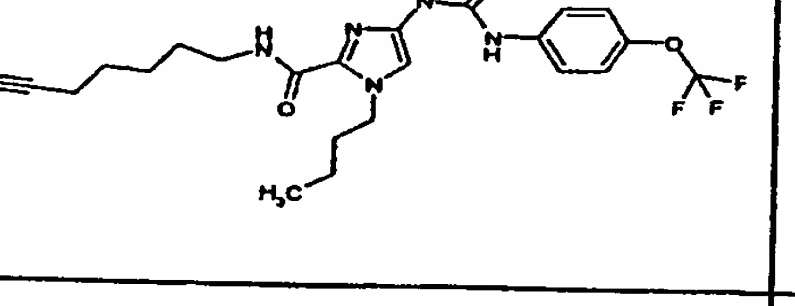
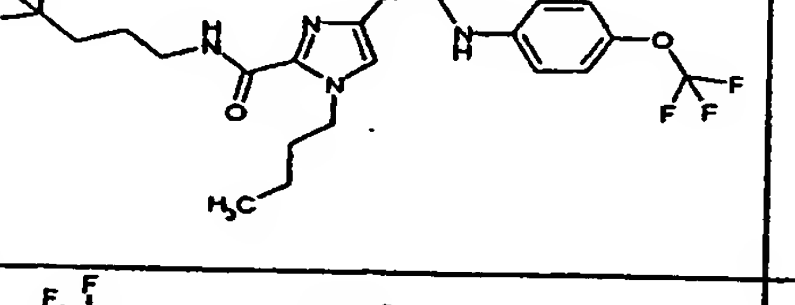
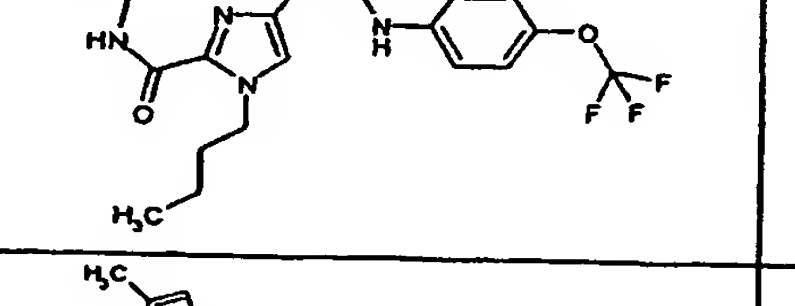
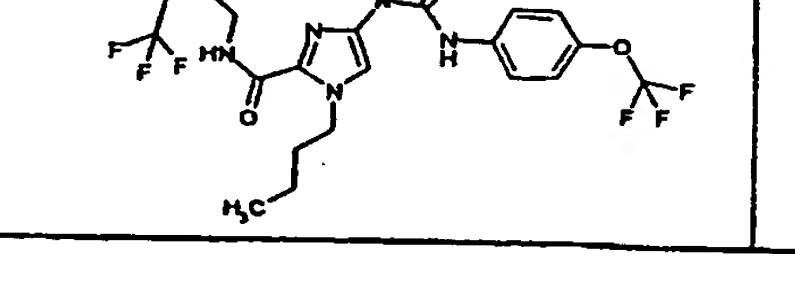
LC-MS (Methode 5): $R_t = 2.78$ min.

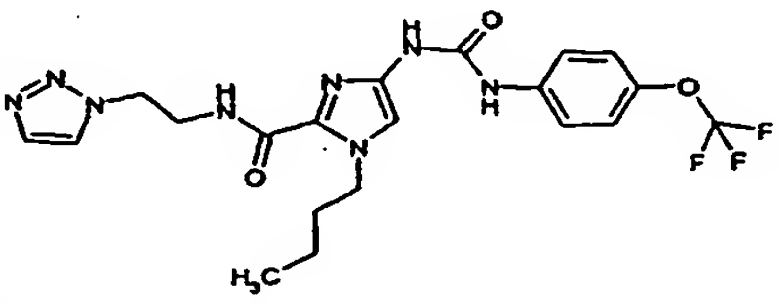
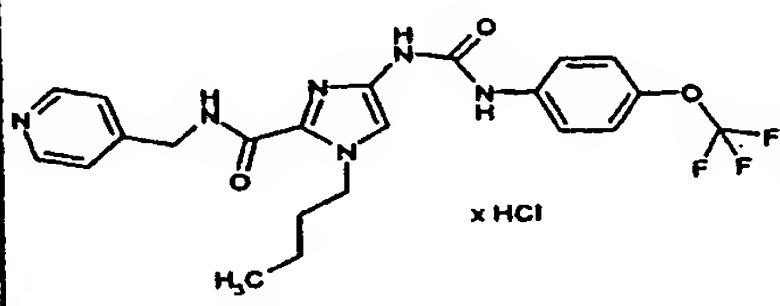
5 MS (ESI⁺): $m/z = 462$ [M+H]⁺

Analog zu dem Beispiel 1 werden die in der Tabelle 6 aufgeführten Beispiele 154 bis 171 aus der Verbindung aus Beispiel 7 hergestellt.

Tabelle 6

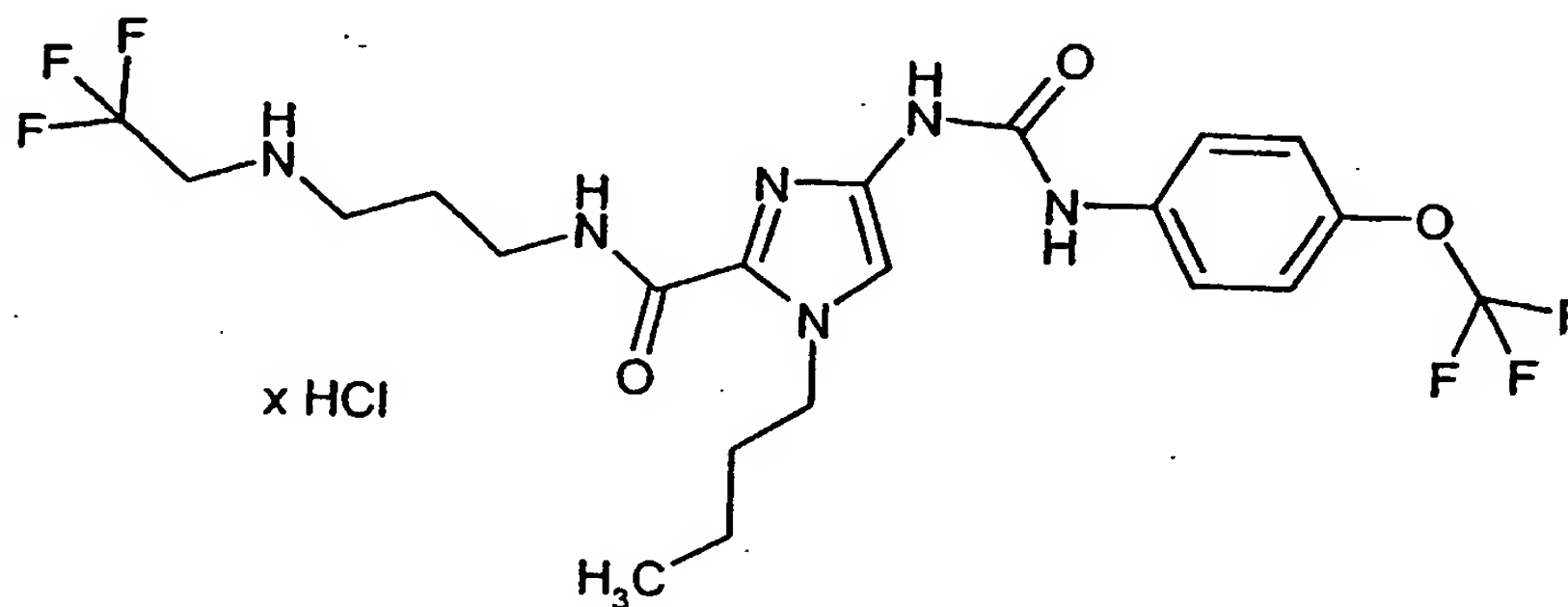
Beispiel-Nr.	Struktur	Molmasse	MS (EI) [M+H] ⁺	LC-MS Retentions- zeit [min] (Methode)	Synthese der Amin Ausgangs- verbindung	Ausbeute [mg] (% d. Th.)
154		447,84	448	2,72 (5)		125 (89)
155		481,40	482	2,73 (4)	gemäß Soloshonok, Vadim A.; Ono, Taizo; J.Org.Chem.; 62; 10; 1997; 3030-3031	68 (93)
156		424,38	425	2,38 (4)		59 (90)
157		511,42	512	2,63 (4)		67 (84)
158		510,47	511	2,13 (4)	gemäß Gehlen; Blankenstein; Justus Liebigs Ann. Chem.; 651; 1962; 137,139.	76 (99)
159		520,98	485	1,95 (2)	gemäß Yung, D.K. et al.; J.Pharm.Sci.; EN; 57; 1968; 2073-2080.	76 (97)
160		471,48	472	2,73 (2)		70 (99)
161		512,49	513	2,47 (2)	gemäß Venuti, Michael C.; Alvarez, Robert; Bruno, John J.; Strosberg, Arthur M.; Gu, Leo; J.Med.Chem.; 31; 11; 1988; 2145-2152.	80 (quant.)

Beispiel-Nr.	Struktur	Molmasse	MS (EI) [M+H] ⁺	LC-MS Retentions- zeit [min] (Methode)	Synthese der Amin Ausgangs- verbindung	Ausbeute [mg] (% d. Th.)
162		518,97	483	1,56 (4)		72 (92)
163		495,52	496	2,75 (4)		72 (97)
164		548,99	513	1,57 (4)		81 (98)
165		480,49	481	2,67 (5)		57 (79)
166		438,41	439	2,47 (4)		65 (98)
167		495,42	496	2,86 (5)	gemäß Raasch, M.S.; J. Org. C hem.; EN; 27; 1962; 1406-1409.	65 (86)
168		467,37	468	2,79 (5)		68 (97)
169		547,45	548	3,05 (2)		61 (84)

Belispiel-Nr.	Struktur	Molmasse	MS (EI) [M+H] ⁺	LC-MS Retentions- zeit [min] (Methode)	Synthese der Amin Ausgangs- verbindung	Ausbeute [mg] (% d. Th.)
170		480,45	481	2,39 (5)	gemäß Sun, Li; Liang, Chris; Shirazian, Sheri; Zhou, Yong; Miller, Todd; Cui, Jean; Fukuda, Jun Y.; Chu, Ji-Yu; Nematalla, Asaad; Wang, Xueyan; Chen, Hui; et al. J. Med. Chem.; 46; 7; 2003; 1116 - 1119.	61 (84)
171		512,92	477	1,97 (5)		71 (92)

Beispiel 172

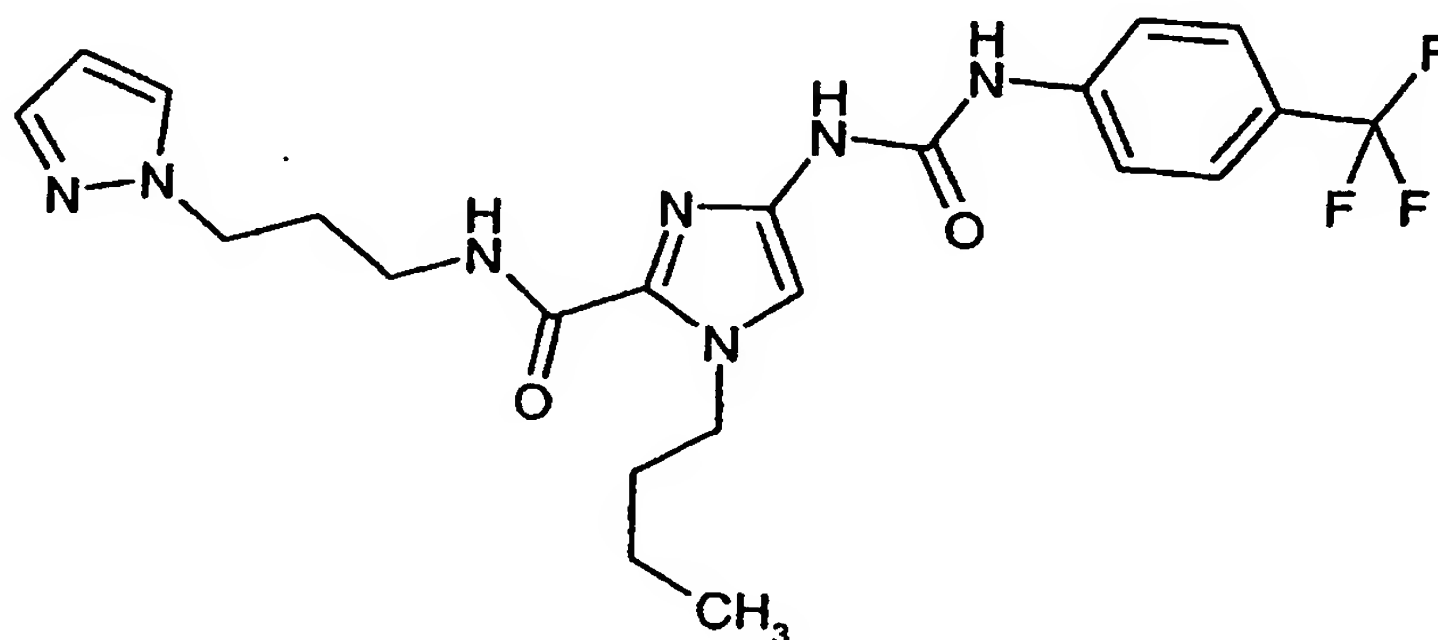
1-Butyl-N-{3-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]propyl}-4-[[[4-(trifluormethoxy)phenyl]amino]-carbonyl]amino]-1*H*-imidazol-2-carboxamid Hydrochlorid



- 5 90 mg (0.19 mmol) 1-Butyl-N-(3-chlorpropyl)-4-[[[4-(trifluormethoxy)phenyl]amino]carbonyl]-amino]-1*H*-imidazol-2-carboxamid (Beispiel 151) werden in 3 ml 1,2-Dimethoxyethan unter Argon mit 97 mg (0.97 mmol) 2,2,2-Trifluorethylamin und 29 mg (0.19 mmol) Natriumiodid versetzt und über Nacht bei 90°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingengt und durch präparative HPLC gereinigt.
- 10 Ausbeute: 48 mg (40 % d. Th.)
 LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.15$ min.
 MS (ESI⁺): $m/z = 525$ [M+H]⁺

Beispiel 173

- 1-Butyl-N-[3-(1*H*-pyrazol-1-yl)propyl]-4-[[[4-(trifluormethyl)phenyl]amino]carbonyl]amino]-1*H*-imidazol-2-carbonsäureamid.



50 mg (0.14 mmol) Beispiel 30A werden in 2 ml DMF gelöst und mit 65 mg (0.2 mmol) O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TBTU) und 25 mg

(0.2 mmol) 4-Dimethylaminopyridin versetzt. Nach Zugabe von 34 mg (0.27 mmol) 3-(1H-Pyrazol-1-yl)propylamin lässt man 12 h bei RT rühren. Das Reaktionsgemisch wird durch RP-HPLC gereinigt.

Ausbeute: 38 mg (59 % d. Th.)

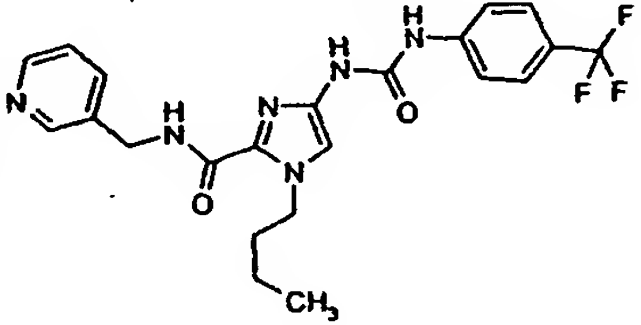
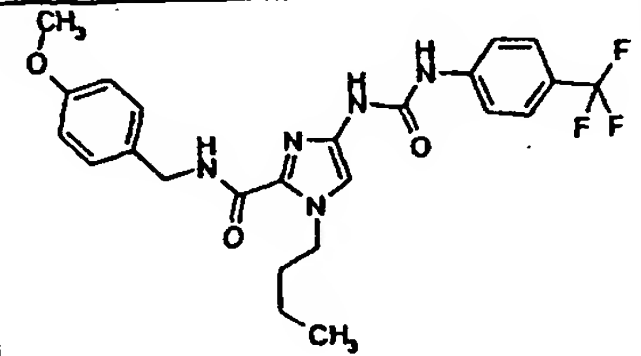
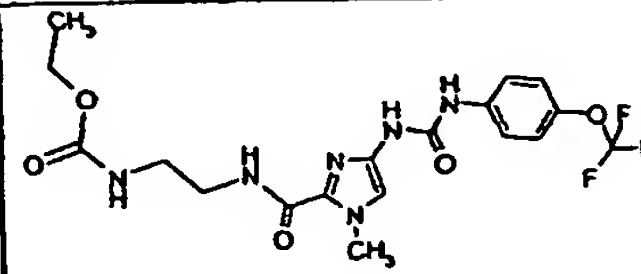
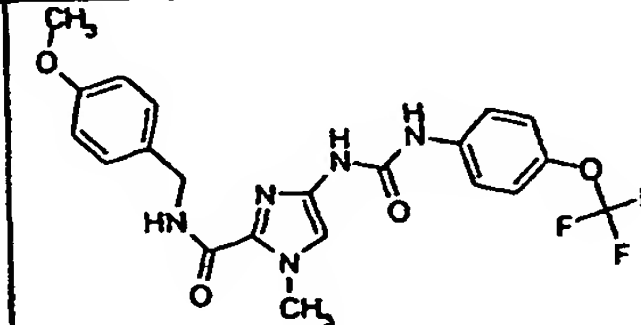
5 LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.38$ min.

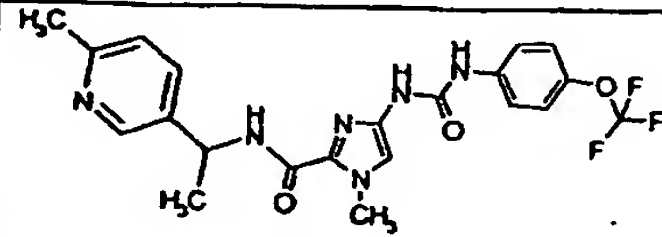
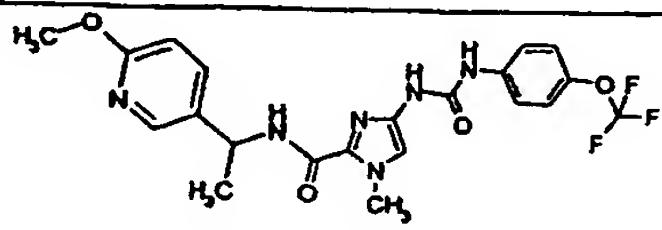
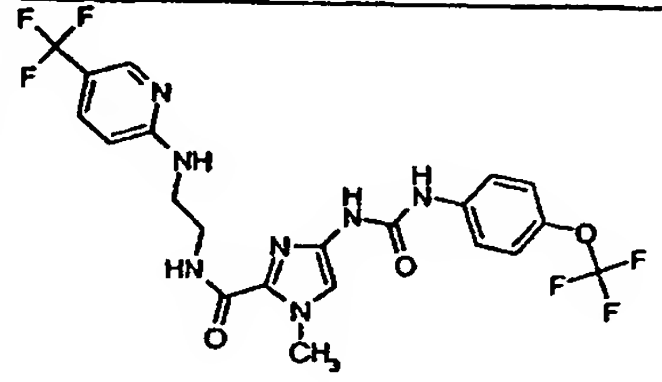
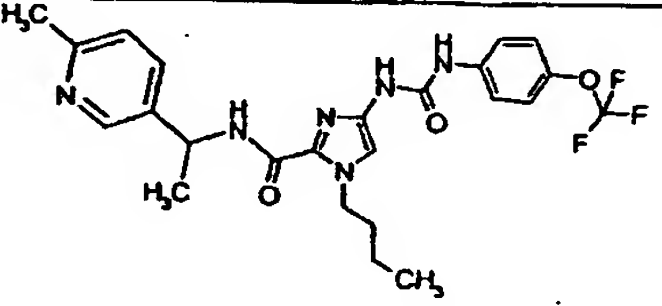
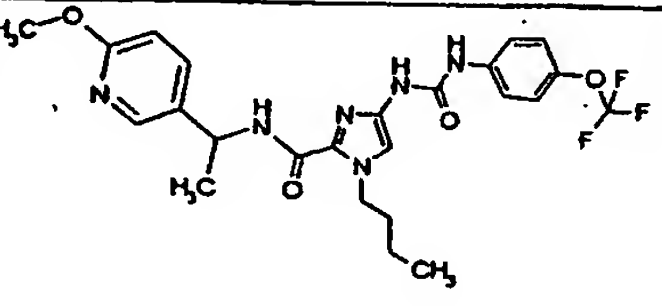
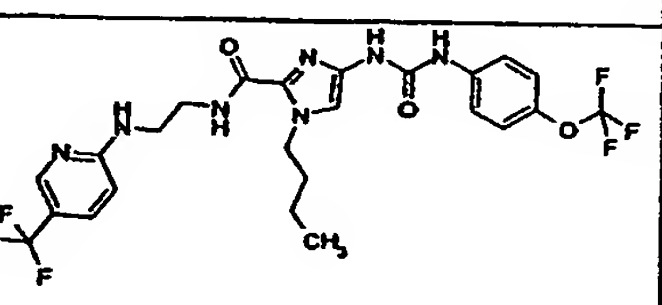
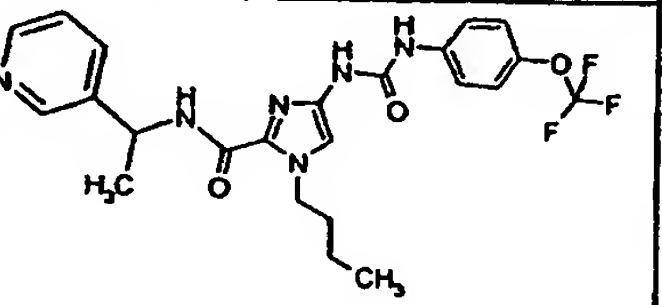
MS (ESI⁺): $m/z = 478$ $[M+H]^+$

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.29$ (bs, 1H), 8.79 (bs, 1H), 8.28 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.23 (t, 1H), 4.39 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.21 (q, 2H), 1.99 (quint, 2H), 1.68 (quint, 2H), 1.25 (sext, 2H), 0.88 (t, 3H).

10 Analog zu dem Beispiel 173 werden die in der Tabelle 7 aufgeführten Beispiele hergestellt.

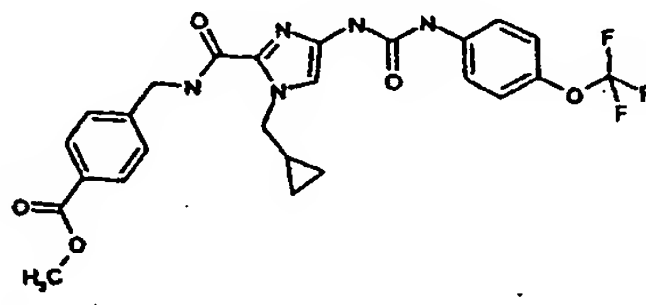
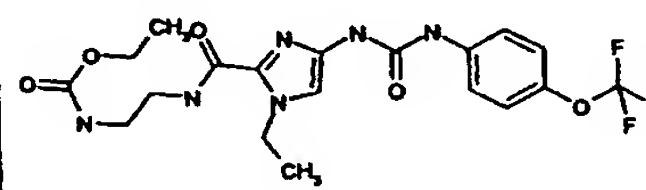
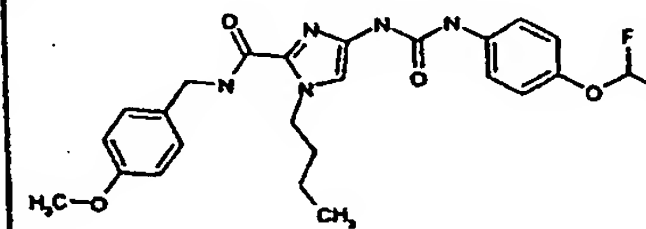
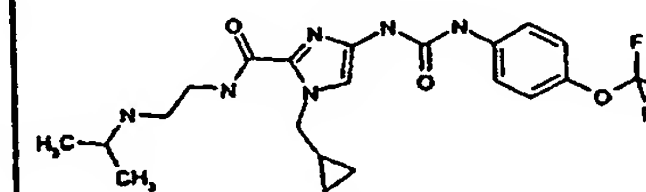
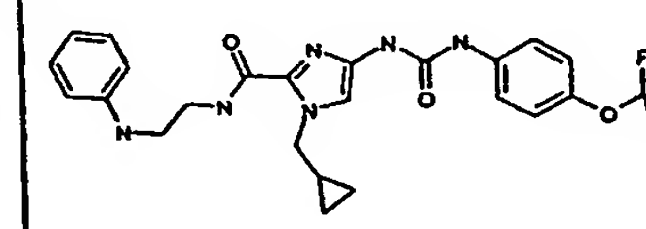
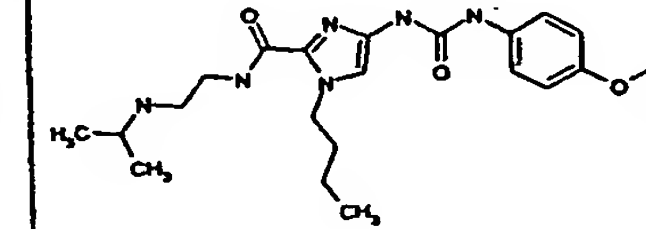
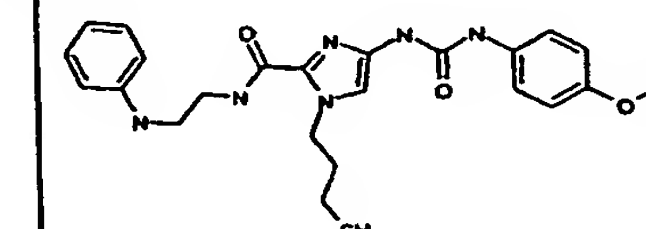
Tabelle 7:

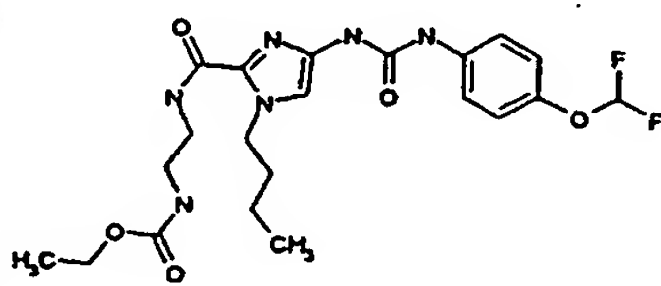
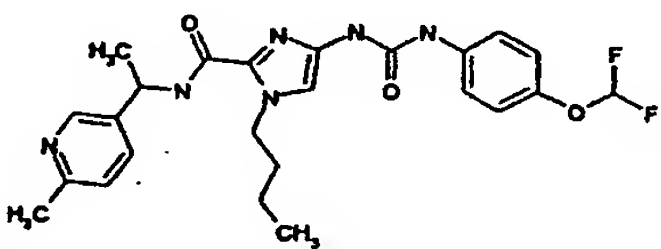
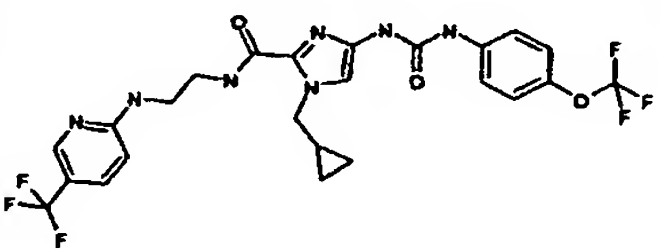
Bsp.- Nr.	Struktur	Molmasse	MS (ESI) $[M+H]^+$	LC-MS R_t [min] (Methode)	Ausgangs- verbindung	Ausbeute [mg] (% d. Th.)
174		460.46	461	1.98 (4)	Beispiel 30A	38 (61)
175		489.49	490	2.67 (4)	Beispiel 30A	38 (57)
176		458.39	459	2.21 (2)	Beispiel 29A	51 (77)
177		463.41	464	2.59 (2)	Beispiel 29A	66 (95)

Bsp.- Nr.	Struktur	Molmasse	MS (ESI) [M+H] ⁺	LC-MS R _t [min] (Methode)	Ausgangs- verbindung	Ausbeute [mg] (% d. Th.)
178		462.43	463	1.61 (4)	Beispiel 29A	75 (28)
179		478.43	479	2.42 (2)	Beispiel 29A	62 (89)
180		531.42	532	2.50 (2)	Beispiel 29A	72 (93)
181		504.51	505	2.15 (5)	Beispiel 7A	33 (13)
182		520.51	521	2.77 (2)	Beispiel 7A	45 (67)
183		573.49	574	2.82 (2)	Beispiel 7A	64 (86)
184		490.48	491	2.32 (5)	Beispiel 7A	20 (8)

Die Beispiele der Tabelle 8 werden analog zu Beispiel 1 hergestellt.

Tabelle 8:

Bsp.- Nr.	Struktur	Molmasse	MS (ESI) [M+H] ⁺	HPLC R _t [min] (Methode)	Ausgangs- verbindung	Ausbeute [mg] (% d. Th.)
185		531.49	532	4.96 (11)	Beispiel 5A	64 (29)
186		472.43	473	4.39 (11)	Beispiel 31A	23 (35)
187		487.51	488	4.83 (11)	Beispiel 33A	35 (52)
188		468.48	469	4.40 (11)	Beispiel 5A	13 (30)
189		502.50	503	4.54 (11)	Beispiel 5A	20 (38)
190		470.50	471	4.51 (11)	Beispiel 7A	12 (28)
191		504.52	505	4.71 (11)	Beispiel 7A	20 (38)

Bsp.- Nr.	Struktur	Molmasse	MS (ESI) [M+H] ⁺	HPLC R _t [min] (Methode)	Ausgangs- verbindung	Ausbeute [mg] (% d. Th.)
192		482.49	483	4.46 (11)	Beispiel 33A	49 (79)
193		486.53	487	4.23 (11)	Beispiel 33A	26 (59)
194		571.49	572	4.62 (11)	Beispiel 5A	42 (81)

B. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

Anti-HCMV- (Anti-Humanes Cytomegalo-Virus) Zytopathogenitätstests

- 5 Die Testverbindungen werden als 50 millimolare (mM) Lösungen in Dimethylsulfoxid (DMSO) eingesetzt. Ganciclovir, Foscarnet und Cidofovir dienen als Referenzverbindungen. Nach der Zugabe von jeweils 2 µl der 50, 5, 0,5 und 0,05 mM DMSO-Stammlösungen zu je 98 µl Zellkulturmedium in der Reihe 2 A-H in Doppelbestimmung werden 1:2-Verdünnungen mit je 50 µl Medium bis zur Reihe 11 der 96-Well-Platte durchgeführt. Die Wells in den Reihen 1 und 12 enthalten je 50 µl Medium. In die Wells werden dann je 150 µl einer Suspension von 1×10^4 Zellen (humane Vorhautfibroblasten [NHDF]) pipettiert (Reihe 1 = Zellkontrolle) bzw. in die Reihen 2-12 ein Gemisch von HCMV-infizierten und nichtinfizierten NHDF-Zellen (M.O.I. = 0,001 - 0,002), d.h. 1-2 infizierte Zellen auf 1000 nicht-infizierte Zellen. Die Reihe 12 (ohne Substanz) dient als Viruskontrolle. Die End-Testkonzentrationen liegen bei 250 - 0,0005 µM. Die Platten werden 6 Tage bei 37°C / 5 % CO₂ inkubiert, d.h. bis in den Viruskontrollen alle Zellen infiziert sind (100 % cytopathogener Effekt [CPE]). Die Wells werden dann durch Zugabe eines Gemisches von Formalin und Giemsa's Farbstoff fixiert und gefärbt (30 Minuten), mit aqua bidest. gewaschen und im Trockenschrank bei 50°C getrocknet. Danach werden die Platten mit einem Overhead-Mikroskop (Plaque multiplier der Firma Technomara) visuell ausgewertet.

- 20 Die folgenden Daten können von den Testplatten ermittelt werden:

CC₅₀ (NHDF) = Substanzkonzentration in µM, bei der im Vergleich zur unbehandelten Zellkontrolle keine sichtbaren cytostatischen Effekte auf die Zellen erkennbar sind;

EC₅₀ (HCMV) = Substanzkonzentration in µM, die den CPE (cytopathischen Effekt) um 50 % im Vergleich zur unbehandelten Viruskontrolle hemmt;

- 25 SI (Selektivitätsindex) = CC₅₀ (NHDF) / EC₅₀ (HCMV).

Repräsentative *in-vitro*-Wirkdaten für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in Tabelle A wiedergegeben:

Tabelle A

Beispiel-Nr.	NHDF CC ₅₀ [nM]	HCMV EC ₅₀ [nM]	SI HCMV
2	94000	0.5	188000
3	25000	3.0	8333
11	25000	1.0	25000
25	6250	1.0	6250
32	3130	1.0	3130
124	9400	1.4	6714
139	4700	2.8	1679
152	31000	1.9	16316

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von HCMV-Infektionen kann im folgenden Tiermodell gezeigt werden:

5 **HCMV Xenograft-Gelfoam®-Modell**

Tiere:

3-4 Wochen alte weibliche immundefiziente Mäuse (16-18 g), Fox Chase SCID oder Fox Chase SCID-NOD oder SCID-beige werden von kommerziellen Züchtern (Bomholtgaard, Jackson) bezogen. Die Tiere werden unter sterilen Bedingungen (einschließlich Streu und Futter) in Isolatoren gehalten.

Virusanzucht:

Humanes Cytomegalovirus (HCMV), Stamm Davis, wird *in vitro* auf humanen embryonalen Vorhautfibroblasten (NHDF-Zellen) angezüchtet. Nach Infektion der NHDF-Zellen mit einer Multiplizität der Infektion (M.O.I) von 0,01 werden die virusinfizierten Zellen 5-7 Tage später geerntet und in Gegenwart von Minimal Essential Medium (MEM), 10 % foetalem Kälberserum (FKS) mit 10 % DMSO bei -40°C aufbewahrt. Nach serieller Verdünnung der virusinfizierten Zellen in Zehnerschritten erfolgt die Titerbestimmung auf 24-Well-Platten konfluenten NHDF-Zellen nach Vitalfärbung mit Neutralrot oder Fixierung und Färbung mit einem Formalin-Giemsa Gemisch (wie oben beschrieben).

Vorbereitung der Schwämme, Transplantation, Behandlung und Auswertung:

1x1x1 cm große Kollagenschwämme (Gelfoam®; Fa. Pease & Lorey, Best.-Nr. 407534; K.T. Chong et al., Abstracts of 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, S. 439; P.M. Kraemer et al., Cancer Research 1983, (43): 4822-4827) werden zunächst mit Phosphat-gepufferter Saline (PBS) benetzt, die eingeschlossenen Luftblasen durch Entgasen entfernt und dann in MEM + 10 % FKS aufbewahrt. 1 x 10⁶ virusinfizierte NHDF-Zellen (Infektion mit HCMV-Davis M.O.I = 0.01) werden 3 Stunden nach Infektion abgelöst und in 20 µl MEM, 10 % FKS auf einen feuchten Schwamm getropft. Optional werden nach 12-13 Stunden auf die infizierten Schwämme 5 ng/µl basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) in 25 µl PBS / 0,1% BSA / 1 mM DTT aufgebracht und 1 Stunde inkubiert. Zur Transplantation werden die immundefizienten Mäuse mit Avertin oder einem Gemisch aus Azepromazin-Xylazin und Ketamin narkotisiert, das Rückenfell mit Hilfe eines Trockenrasierers entfernt, die Oberhaut 1-2 cm geöffnet, entlastet und die feuchten Schwämme unter die Rückenhaut transplantiert. Die Operationswunde wird mit Gewebekleber verschlossen. 24 Stunden nach der Transplantation werden die Mäuse über einen Zeitraum von 8 Tagen dreimal täglich (7.00 Uhr und 14.00 Uhr und 19.00 Uhr), zweimal täglich (8.00 Uhr und 17.00 Uhr), oder einmal täglich (14.00 Uhr) peroral mit Substanz behandelt. Die Dosis beträgt 3 oder 10 oder 30 oder 100 mg/kg Körpergewicht, das Applikationsvolumen 10 ml/kg Körpergewicht. Die Formulierung der Substanzen erfolgt in Form einer 0,5 %igen Tylosesuspension optional mit 2 % DMSO. 9 Tage nach Transplantation und 16 Stunden nach der letzten Substanzapplikation werden die Tiere schmerzlos getötet und der Schwamm entnommen. Die virusinfizierten Zellen werden durch Kollagenaseverdau (330 U / 1,5 ml) aus dem Schwamm freigesetzt und in Gegenwart von MEM, 10 % foetalem Kälberserum, 10 % DMSO bei -140°C aufbewahrt. Die Auswertung erfolgt nach serieller Verdünnung der virusinfizierten Zellen in Zehnerschritten durch Titerbestimmung auf 24-Well-Platten konfluenter NHDF-Zellen nach Vitalfärbung mit Neutralrot oder nach Fixierung und Färbung mit einem Formalin-Giemsa Gemisch (wie oben beschrieben). Ermittelt wird die Anzahl infektiöser Viruspartikel nach Substanzbehandlung im Vergleich zur placebobehandelten Kontrollgruppe.

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:**5 Zusammensetzung:**

100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

10 Herstellung:

Die Mischung aus Wirkstoff, Lactose und Stärke wird mit einer 5 %-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

15 Oral applizierbare Suspension:**Zusammensetzung:**

1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96 %), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum der Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

20 Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

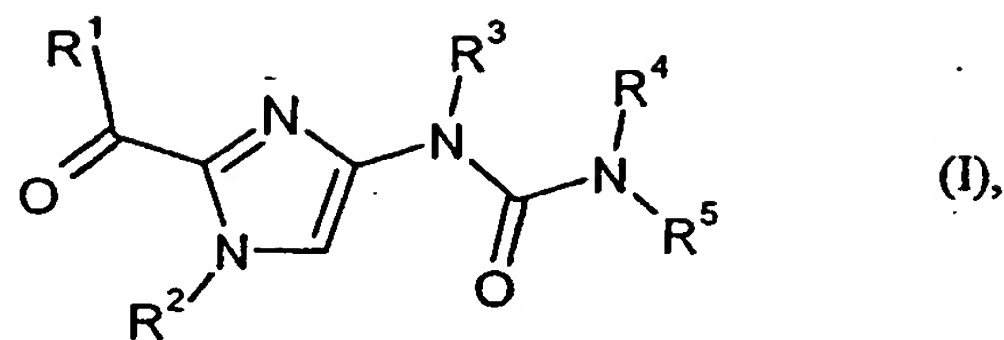
Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, der Wirkstoff wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

Intravenös applizierbare Lösung:**Zusammensetzung:**

1 mg der Verbindung von Beispiel 1, 15 g Polyethylenglykol 400 und 250 g Wasser für Injektionszwecke.

5 Herstellung:

Die erfindungsgemäße Verbindung wird zusammen mit Polyethylenglykol 400 in dem Wasser unter Rühren gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert (Porendurchmesser 0,22 µm) und unter aseptischen Bedingungen in hitzesterilisierte Infusionsflaschen abgefüllt. Diese werden mit Infusionsstopfen und Bördelkappen verschlossen.

Patentansprüche**1. Verbindung der Formel**

in welcher

5 R^1 für $-OR^6$ oder $-NR^7R^8$ steht,

R^2 für C_1-C_6 -Alkyl oder C_1-C_6 -Alkenyl steht,

wobei Alkyl und Alkenyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, C_1-C_6 -Alkoxy, C_3-C_8 -Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, C_6-C_{10} -Aryl, Phenoxy und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

worin Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl, Phenoxy und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Hydroxy, Oxo, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C_1-C_6 -Alkoxycarbonyl, Amino, C_1-C_6 -Alkylamino, Aminocarbonyl, C_1-C_6 -Alkylaminocarbonyl und Phenyl,

R^3 und R^4 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1-C_6 -Alkyl stehen,

R^5 für Phenyl steht,

20 wobei Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, C_1-C_6 -Alkyl und C_1-C_6 -Alkoxy,

R^6 für C_1-C_6 -Alkyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Aminocarbonyl, C₁-C₆-Alkylcarbonyloxy, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonylamino, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₈-Cycloalkylamino, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl-carbonyl, C₆-C₁₀-Aryl und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

worin Cycloalkyl, Cycloalkylamino, Heterocyclyl, Heterocyclylcarbonyl, Aryl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Aminocarbonyl und C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

und

worin Alkylcarbonyloxy substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₃-C₈-Cycloalkylamino und 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl,

worin Heterocyclyl seinerseits substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₄-Alkyl und Oxo,

R⁷ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht,

und

R⁸ für C₁-C₆-Alkyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Aminocarbonyl, C₁-C₆-Alkylcarbonyloxy, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylamino-

carbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonylamino, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₈-Cycloalkylamino, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclylcarbonyl, C₆-C₁₀-Aryl, C₆-C₁₀-Arylamino, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl und 5- bis 10-gliedriges Heteroarylamino,

5 worin Alkoxy und Alkylamino substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Hydroxy und C₁-C₆-Alkoxy,

und

10 worin Cycloalkyl, Cycloalkylamino, Heterocyclyl, Heterocyclylcarbonyl, Aryl, Arylamino, Heteroaryl und Heteroarylamino substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Hydroxy, Oxo, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Difluormethyl, 15 Trifluormethoxy, Difluormethoxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Aminocarbonyl und C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

und

20 worin Alkylcarbonyloxy substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₃-C₈-Cycloalkylamino und 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl,

25 worin Heterocyclyl seinerseits substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₄-Alkyl und Oxo,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R¹ für -OR⁶ oder -NR⁷R⁸ steht,

30 R² für C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₅-Alkenyl steht,

wobei Alkyl und Alkenyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₆-Cycloalkyl, Phenyl und Phenoxy,

5 worin Cycloalkyl, Phenyl und Phenoxy substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Aminocarbonyl, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl und Phenyl,

10 R³ und R⁴ für Wasserstoff stehen,

R⁵ für Phenyl steht,

wobei Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-Alkoxy,

15

R⁶ für C₁-C₅-Alkyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Aminocarbonyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyloxy, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonylamino, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₃-C₇-Cycloalkylamino, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclylcarbonyl, C₆-C₁₀-Aryl und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

20

25

worin Cycloalkyl, Cycloalkylamino, Heterocyclyl, Heterocyclylcarbonyl, Aryl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Hydroxy, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Aminocarbonyl und C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

30

und

worin Alkylcarbonyloxy substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₃-C₇-Cycloalkylamino und 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl,

5 R⁷ für Wasserstoff steht,

und

R⁸ für C₁-C₅-Alkyl steht,

10 wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Aminocarbonyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyloxy, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonylamino, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₃-C₇-Cycloalkylamino, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl-carbonyl, C₆-C₁₀-Aryl und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

15

worin Alkoxy und Alkylamino substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Hydroxy und C₁-C₄-Alkoxy,

20

und

25 worin Cycloalkyl, Cycloalkylamino, Heterocyclyl, Heterocyclylcarbonyl, Aryl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, Trifluormethyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Aminocarbonyl und C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

25

und

30 worin Alkylcarbonyloxy substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus

30

der Gruppe, bestehend aus Hydroxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₃-C₇-Cycloalkylamino und 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl,

worin Heterocyclyl seinerseits substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₄-Alkyl und Oxo.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

R¹ für -OR⁶ oder -NR⁷R⁸ steht,

R² für Methyl, Ethyl, n-Butyl, Prop-2-en-1-yl oder 3-Methyl-but-2-en-1-yl steht,

wobei Methyl, Ethyl, n-Butyl und Propyl-2-en-1-yl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Chlor, Methoxy, Cyclopropyl, Phenyl und Phenoxy,

worin Phenyl substituiert sein kann mit einem Substituenten Trifluormethyl,

R³ und R⁴ für Wasserstoff stehen,

R⁵ für Phenyl steht,

wobei Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Fluor, Chlor, Trifluormethoxy und Methyl,

R⁶ für C₁-C₃-Alkyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy und Methylcarbonyloxy,

worin Methylcarbonyloxy substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Isobutylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Cyclopropylamino, Pyrrolidinyll und Morpholinyl,

R⁷ für Wasserstoff steht,

und

R⁸ für C₁-C₃-Alkyl steht,

5

10

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, Ethoxy, Isobutylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Methylethylamino, Aminocarbonyl, Methylcarbonyloxy, Propylcarbonyloxy, Dimethylaminocarbonyl, Diethylaminocarbonyl, Ethoxycarbonylamino, Cyclopropylamino, Pyrrolidiny, Piperidiny, Morpholiny, Phenyl, Thienyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyridyl und Benzimidazolyl,

worin Ethoxy und Methylethylamino substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxy und Methoxy,

und

15

worin Phenyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyridyl und Benzimidazolyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Methyl und Methoxy,

und

20

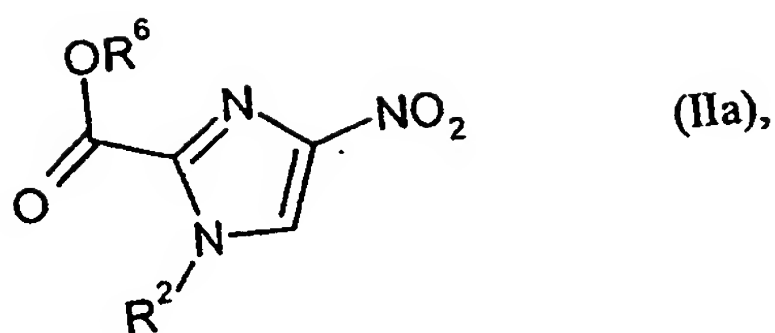
worin Methylcarbonyloxy und Propylcarbonyloxy substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxycarbonyl, Amino, Isobutylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Cyclopropylamino, Pyrrolidiny und Morpholiny.

25

4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

nach Verfahren [A]

eine Verbindung der Formel



in welcher

R^6 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

und

R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

5

in der ersten Stufe mit einem Reduktionsmittel,

in der zweiten Stufe gegebenenfalls mit einer Verbindung der Formel



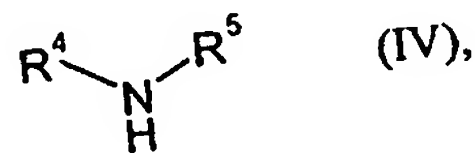
in welcher

10

R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, und

X^1 für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, steht

und in der dritten Stufe in Gegenwart eines Kohlensäurederivates mit einer Verbindung der Formel

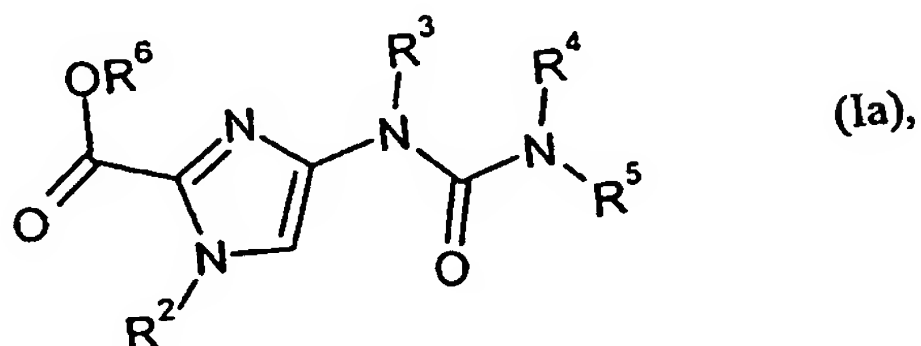


15

in welcher

R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

zu einer Verbindung der Formel



in welcher

R^6 die gleiche Bedeutung wie in Formel (IIa) hat, und

R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, umgesetzt wird,

5

oder

nach Verfahren [B]

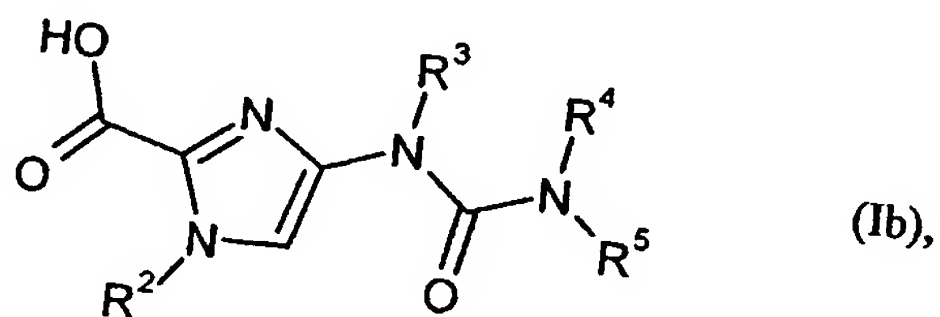
eine Verbindung der Formel (Ia),

in welcher

R^8 für Methyl oder Ethyl steht,

10

in Gegenwart einer Base zu einer Verbindung der Formel



in welcher

R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, umgesetzt wird,

15

oder

nach Verfahren [C]

eine Verbindung der Formel (Ib) mit einer Verbindung der Formel



in welcher

20

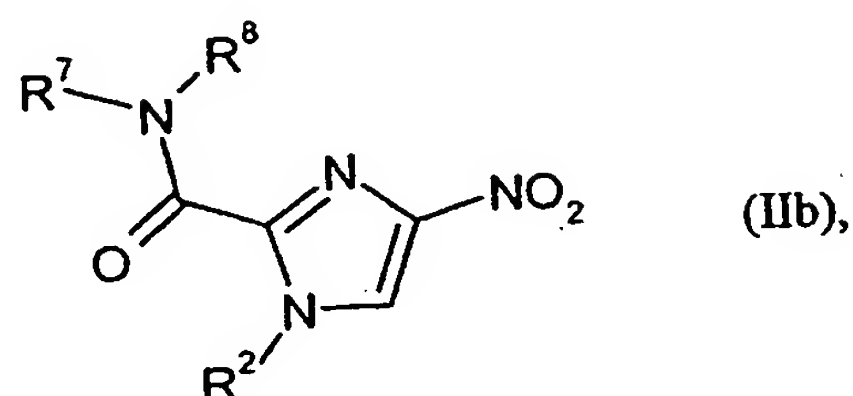
R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

in Gegenwart eines Dehydratisierungsreagenzes zu einer Verbindung der Formel (I) umgesetzt wird,

oder

nach Verfahren [D]

5 eine Verbindung der Formel



in welcher

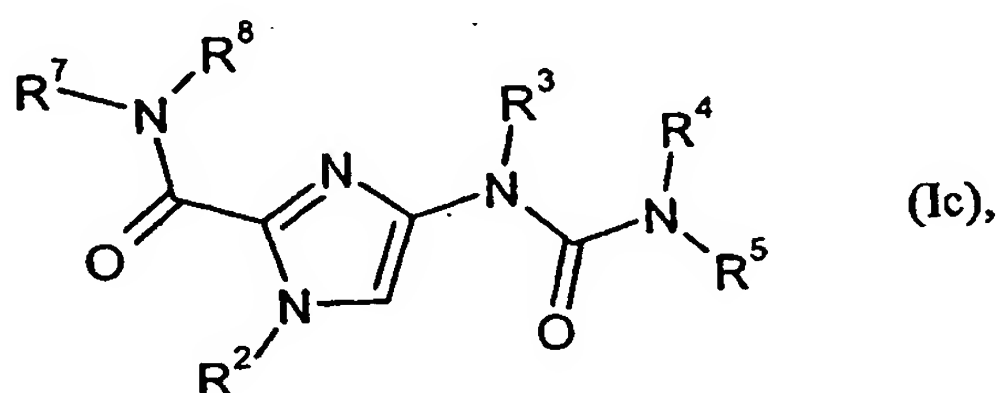
R², R⁷ und R⁸ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

in der ersten Stufe mit einem Reduktionsmittel,

10 in der zweiten Stufe gegebenenfalls mit einer Verbindung der Formel (III)

und in der dritten Stufe in Gegenwart eines Kohlensäurederivates mit einer Verbindung der Formel (IV)

zu einer Verbindung der Formel



15 in welcher

R², R³, R⁴, R⁵, R⁷ und R⁸ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt wird,

oder

nach Verfahren [E]

eine Verbindung der Formel (IIa) oder (IIb)

in der ersten Stufe mit einem Reduktionsmittel,

in der zweiten Stufe gegebenenfalls mit einer Verbindung der Formel (III)

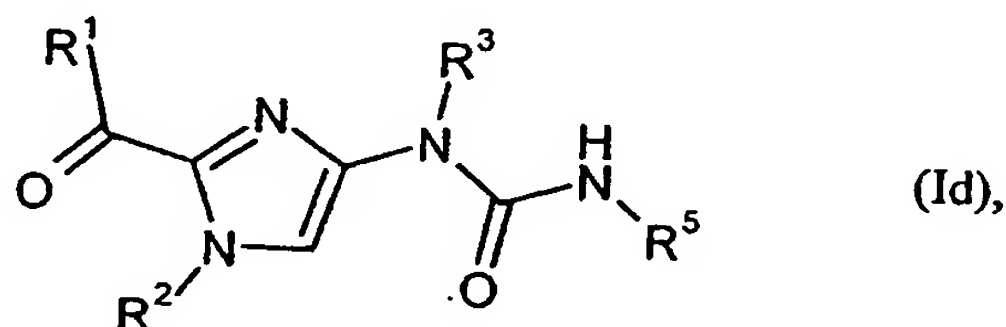
5 und in der dritten Stufe mit einer Verbindung der Formel



in welcher

R^5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

zu einer Verbindung der Formel



10

in welcher

R^1 , R^2 , R^3 und R^5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt wird.

- 15
5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
 6. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
 7. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Virusinfektionen.
 - 20 8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Virusinfektion eine Infektion mit dem humanen Cytomegalovirus (HCMV) oder einem anderen Vertreter der Gruppe der Herpes viridae ist.

9. Arzneimittel nach Anspruch 6 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Virusinfektionen.
10. Verfahren zur Bekämpfung von Virusinfektionen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer antiviral wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, eines Arzneimittels nach Anspruch 6 oder eines nach Anspruch 7 oder 8 erhaltenen Arzneimittels.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/002571

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D233/90 C07D401/12 C07D403/12 A61K31/4164 A61P31/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/23091 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC) 14 May 1999 (1999-05-14) cited in the application examples	1-10
A	WO 00/42043 A (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN; TOWNSEND, LEROY, B; DRACH,) 20 July 2000 (2000-07-20) examples	1-10
A	WO 00/34261 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 15 June 2000 (2000-06-15) examples	1-10



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 June 2005

Date of mailing of the international search report

17/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menegaki, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2005/002571

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 5 and 10 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/002571

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9923091	A	14-05-1999	AU 1367599 A	24-05-1999
			CA 2308428 A1	14-05-1999
			EP 1473292 A1	03-11-2004
			EP 1028953 A1	23-08-2000
			JP 2001521934 T	13-11-2001
			WO 9923091 A1	14-05-1999
			US 6080763 A	27-06-2000
			US 6228881 B1	08-05-2001
			US 2001039290 A1	08-11-2001
WO 0042043	A	20-07-2000	US 6342501 B1	29-01-2002
			AU 2962800 A	01-08-2000
			WO 0042043 A1	20-07-2000
WO 0034261	A	15-06-2000	AU 2353900 A	26-06-2000
			BR 9916043 A	04-12-2001
			CA 2351690 A1	15-06-2000
			CN 1367785 A	04-09-2002
			CZ 20012063 A3	17-10-2001
			EP 1144399 A2	17-10-2001
			HU 0203405 A2	28-02-2003
			JP 2002533301 T	08-10-2002
			NO 20012835 A	19-07-2001
			WO 0034261 A2	15-06-2000
			US 6201013 B1	13-03-2001
			ZA 200104322 A	25-10-2002

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/002571

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D233/90 C07D401/12 C07D403/12 A61K31/4164 A61P31/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 99/23091 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC) 14. Mai 1999 (1999-05-14) in der Anmeldung erwähnt Beispiele	1-10
A	WO 00/42043 A (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN; TOWNSEND, LEROY, B; DRACH,) 20. Juli 2000 (2000-07-20) Beispiele	1-10
A	WO 00/34261 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 15. Juni 2000 (2000-06-15) Beispiele	1-10

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. Juni 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

17/06/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Menegaki, F

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/002571

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erweisen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 5, 10 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/002571

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument:		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9923091	A	14-05-1999	AU	1367599 A	24-05-1999
			CA	2308428 A1	14-05-1999
			EP	1473292 A1	03-11-2004
			EP	1028953 A1	23-08-2000
			JP	2001521934 T	13-11-2001
			WO	9923091 A1	14-05-1999
			US	6080763 A	27-06-2000
			US	6228881 B1	08-05-2001
			US	2001039290 A1	08-11-2001
WO 0042043	A	20-07-2000	US	6342501 B1	29-01-2002
			AU	2962800 A	01-08-2000
			WO	0042043 A1	20-07-2000
WO 0034261	A	15-06-2000	AU	2353900 A	26-06-2000
			BR	9916043 A	04-12-2001
			CA	2351690 A1	15-06-2000
			CN	1367785 A	04-09-2002
			CZ	20012063 A3	17-10-2001
			EP	1144399 A2	17-10-2001
			HU	0203405 A2	28-02-2003
			JP	2002533301 T	08-10-2002
			NO	20012835 A	19-07-2001
			WO	0034261 A2	15-06-2000
			US	6201013 B1	13-03-2001
			ZA	200104322 A	25-10-2002

THIS PAGE BLANK (USPTO)